

Über die Beziehungen zwischen leukotischen
Organveränderungen und leukämischem
Blut bei Lymphadenosen.

Karl Ferdinand VYKOUPIL

1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548328_0085

Aus dem INSTITUT FÜR ALLGEMEINE PATHOLOGIE UND PATHOLOGISCHE ANATOMIE
der UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR: Prof. Dr. med. Walter B Ü N G E L E R

Über die Beziehungen zwischen leukotischen Organveränderungen
und leukämischem Blut bei Lymphadenosen.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
- der LUDWIG MAXIMILIANS UNIVERSITÄT zu MÜNCHEN -

vorgelegt von
Karl Ferdinand VYKOUPIĽ
aus
OLMÜTZ (Mähren)

Jahr: 1970

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
M Ü N C H E N



Berichterstatter: Prof. Dr. med. Axel G E O R G I I

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Walter B Ü N G E L E R

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Ewald K R A F T

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Juli 1970

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

A.	EINLEITUNG	Seite	1
B.	GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK UND GENESE DER LEUKOSEN	"	2
	I. Der Begriff und das Wesen der Leukämie	"	2
	II. Definition der Leukämie	"	4
	III. Formale Pathogenese der Leukosen	"	5
	1. Geschwulsttheorie der Leukosen (innerhalb der Zellulärpathologie)	"	8
	2. Leukosen als Hyperplasie (innerhalb der Relationspathologie)	"	9
	3. Andere Auffassungen des Wesens der Leukosen	"	11
	IV. Zur Frage der kausalen Pathogenese (Ätio- logie) der Leukosen	"	12
	V. Das pathologisch-anatomische Bild der Lymphadenosen	"	15
	VI. Das histologische Bild der Lymphadenosen	"	16
	VII. Physiologische Lymphozytengnese	"	19
	1. Embryonale Lymphozytengnese	"	19
	2. Postnatale Lymphozytengnese	"	21
	3. Kreislauf, Ausschwemmung und Lebens- dauer der Lymphozyten	"	22
	4. Follikellymphozyten und Sinuslympho- zyten	"	29
	VIII. Lymphozytengnese bei Lymphadenosen	"	32
	IX. Einteilung und Klassifikation der Lymph- adenosen	"	36
	X. Auswirkung der Therapie auf die Lymph- adenose	"	39
C.	UNTERSUCHUNGSGUT, ARBEITSMETHODIK, AUSWERTUNG	"	52
	1. Histologische Einteilung des Stärkegrades der lymphatischen Infiltrate in den Organen Lymphknoten, Leber, Milz und Knochenmark	"	52
	2. Graduelle Einteilung der absoluten pe- ripheren Lymphozytenzahl	"	54
	3. Organgewicht	"	54
	4. Begriff der Organlymphopoese	"	54
D.	ERGEBNISSE		
	I. Auswertung klinischer Daten	"	57

1. Altersverteilung der Lymphadenosen (zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome und zum Zeitpunkt des Todes)	" 57
2. Lebenserwartung der Lymphadenosekranken	" 60
3. Vergleich zwischen Krankheitsverlaufsdauer und terminaler peripherer Lymphozytenzahl	" 62
4. Geschlechtsverteilung der Lymphadenosekranken	" 62
II. Auswertung pathologisch-anatomischer Daten	" 64
1. Lymphadenose und Leberzirrhosen	" 64
2. Lymphadenose und Karzinom	" 69
III. Makroskopische Befunde	" 71
1. Prozentuelle Verteilung der verschiedenen Organgewichte von Leber und Milz und der Größe der Lymphknoten unter 69 Lymphadenosen	" 72
2. Vergleich der Organgewichte von Leber und Milz sowie der Lymphknotengröße mit den absoluten peripheren Lymphozytenwerten	" 74
3. Vergleich der Abhängigkeit der mengenmäßig befallenen übrigen Organe von der peripheren Lymphozytenzahl	" 75
IV. Mikroskopische Befunde	" 76
1. Mikroskopische Infiltration des Knochenmarks und ihre Beziehung zu den terminalen klinischen Blutbildwerten	" 76
2. Histologische Infiltration von Lymphknoten, Leber und Milz	" 81
3. Durchschnittlicher Stärkegrad der histologischen Infiltration von Lymphknoten, Leber und Milz im Vergleich zu den terminalen peripheren Lymphozytenwerten	" 83
V. Organlymphopoese von Lymphknoten, Leber und Milz im Vergleich zur peripheren Lymphozytenzahl.	" 86
E. DISKUSSION	" 96
F. ZUSAMMENFASSUNG	" 100
Literaturangaben	" 103

A. EINLEITUNG

Die Lymphadenosen sind generalisierte, sich selbst fortlaufend vermehrende und außerhalb der physiologischen Regulationsmechanismen stehende abnorme Wucherungen im Bereich der lymphopoetischen Gewebe, die oft mit abnormen Veränderungen der Zahl der Lymphozyten im peripheren Blut, Auftreten unreifer Zellformen und evtl. Anämie sowie Thrombopenie einhergehen. Der Verlauf der Erkrankung kann langsam oder schnell sein, er ist progredient, irreversibel und führt zum Tode (HARWERTH, SCHMITT und OBRECHT 1963 - in Anlehnung an DAMASHEK und GUNZ 1958). Dabei beginnen die Lymphadenosen häufig mit einem aleukämischen oder subleukämischen Blutbild und enden mit sehr hohen peripheren Lymphozytenzahlen. Die höchsten beobachteten Lymphozytenwerte liegen bei 500.000 und mehr im peripheren Blut.

Wir wollen versuchen an Hand von 69 Fällen von Lymphadenosen, die in den letzten 10 Jahren am Pathologischen Institut der Universität München seziert und als solche aus dem pathologisch-anatomischen und histologischen Bild in Übereinstimmung mit dem Kliniker deklariert wurden, die Frage zu klären, ob zwischen peripherer Lymphozytenzahl und der Infiltrationsstärke der einzelnen Organe, insbesondere von Lymphknoten, Leber, Milz und Knochenmark ein Zusammenhang besteht oder ob die periphere Lymphozytenzahl willkürlich und unabhängig von der lymphatischen Infiltration der obengenannten Organe auftritt.

B. GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK UND GENESE DER LEUKOSEN.

I. Der Begriff und das Wesen der Leukämie.

VIRCHOW, der die Leukämien erstmals beschrieben hat, definiert sie als "eine Krankheit, welche sich durch eine progressive und bis zu ganz ungewöhnlichem Maße anwachsende Vermehrung der farblosen Körperchen (Lymphkörperchen) im Blute charakterisiert" (1845). Hierin erblickte er das Wesen der Erkrankung. "Eine Vermehrung dieser Körperchen (sc. der farblosen Blutzellen - Polyleukozytämie) kommt häufig vor, aber meist als ein transitorisches Ereignis von kurzer Dauer. Diesen vorübergehenden Zustand habe ich vorgeschlagen Leukozytose zu nennen. Aus ihm wird erst dann eine Leukämie, wenn er einen dauernden und zugleich progressiven Charakter annimmt" (1846, 1847). VIRCHOW (1856, 1857) hob bereits hervor, "daß die Entwicklung dieser Dyskrasie nicht etwa primär im Blut stattfindet, sondern daß sie abhängig ist von lokalen Veränderungen, und zwar in solchen Organen, von denen es auch sonst bekannt ist, daß sie zur Bildung des Blutes in einem bestimmten Verhältnis stehen, nämlich einerseits der Milz und andererseits der Lymphdrüsen Ich habe danach zwei Formen unterschieden, die lienale und die lymphatische, je nachdem in dem einen Fall die Milz, in dem anderen die Lymphdrüsen der Ausgangspunkt der Leukämie sind und das Blut von ihnen aus sich nach und nach verändert".

Einen wesentlichen Fortschritt in der Erkenntnis der Leukämie bedeuten die Befunde NEUMANN'S (1870, 1878), denen zufolge in jedem Falle von Leukämie das Knochenmark verändert ist, so daß es keinen Fall ausschließlich lymphatischer oder lienaler Leukämie gäbe. Mehrere Autoren, unter ihnen besonders LÖWIT (1892, 1903), erblicken aber in der

Leukämie nicht eine Erkrankung der von VIRCHOW genannten Organe, sondern eine Erkrankung des Blutes. Auch wurde von klinischer Seite entgegen den Anschauungen von NEUMANN'S je nach dem Sitz der schwersten anatomischen Veränderungen eine lienale, lymphatische und myelogene Leukämie unterschieden. Das charakteristische und pathognostische Symptom blieb der Blutbefund. Für die Abgrenzung von der Leukozytose blieb in Anlehnung an VIRCHOW der Grad der Leukozytenvermehrung maßgebend.

EHRlich'S (1891, 1901 gem. mit LAZARUS) grundlegende Arbeiten zeigten jedoch, daß nicht so sehr die Leukozytenzahl als die Art der im Blut vorhandenen farblosen Zellen für die Diagnose der Leukämie maßgebend sind.

Aufgrund der qualitativen Veränderungen des Blutbildes unterschied er zwei Formen von Leukämie, eine myelogene und eine lymphatische Form je nachdem myeloische oder lymphatische Zellformen in das Blut ausgeschwemmt wurden.

Aber auch diese Betrachtungsweise barg manche Schwierigkeiten in sich. Auf der einen Seite lernte man bald Krankheitsbilder kennen, in welchen "in der Tat kaum einer der anatomischen Befunde, welche die Leukämie zu begleiten pflegen" fehlte, "ohne daß dabei die farblosen Zellen des Blutes die geringste Vermehrung erfahren hatten" (COHNHEIM 1865), auf der anderen Seite stieß man bei den ausgedehnten Blutuntersuchungen, die bei den verschiedensten Erkrankungen vorgenommen wurden, gelegentlich auf leukämische Blutbilder, ohne daß klinisch und anatomisch eine Leukämie vorgelegen hätte. Für die erste Gruppe von Erkrankungen wurde von COHNHEIM im Jahre 1865 der Name *Pseudoleukämie* vorgeschlagen. Andererseits wurde in jenen Fällen, in welchen leukämische Blutbefunde bei Prozessen gefunden wurden, die nichts mit Leukämie zu tun hatten, wie z.B. in manchen Fällen von Metastasen bösartiger Gewächse im Knochenmark, von leukämieähnlichen, leukämoiden Blutbildern gesprochen und besondere Krankheitsbilder wie Leukanämie, akute Leukämie usw. aufgestellt.

Ein Verständnis der einschlägigen Verhältnisse wurde erst gewonnen, als sich auch auf dem Gebiet der sogenannten Blutkrankheiten die anatomische Betrachtungsweise Geltung verschaffte. Vor allem mußte, wie schon früher erwähnt, die Vorstellung fallen, daß das Blut ein selbständiges Gewebe sei ("fließendes Gewebe"). Aus der Erkenntnis, daß die Zellen des Blutes außerhalb desselben in bestimmten Organen entstehen und aus diesen in die Blutbahn ausgeschwemmt werden, ergab sich der logische Schluß, daß das Blutbild nur den jeweiligen Zustand der blutbildenden Organe zum Ausdruck bringt, und zwar nur dann, wenn auch die Ausschwemmung der Blutzellen aus ihren Entstehungsorten in entsprechender Weise stattfindet. Diese Erkenntnis mußte in der Namengebung zum Ausdruck gebracht werden. Es wurde eindeutig festgestellt, daß die beiden Abschnitte des hämatopoetischen Apparates unabhängig voneinander erkranken können, und daß sie bei den sogenannten Blutkrankheiten mehr oder weniger in ihrer gesamten Ausdehnung ergriffen sind. Letztere stellen also Systemerkrankungen des hämatopoetischen Apparates dar, die zweckmäßig zum erstenmal von ORTH (1918) als Hämoblastosen bezeichnet wurden, wozu auch die Leukämien gehören. DI GUGLIELMO (1928, 1936) prägte später in Analogie zur Leukämie (Weißblütigkeit) die Begriffe "Erythrämie" und "Erythroleukämie". Die "Erythrämien" werden heute besser als "Erythroblastämien" bezeichnet.

II. D e f i n i t i o n d e r L e u k ä m i e .

Will man den Gedankengang seit Zeiten von VIRCHOW bis zu der gleichzeitigen Auffassung des Begriffes "Leukämie" verfolgen, so kann man mit den jeweils meist anerkannten Definitionen schließen:

APITZ (1940) definierte die Leukämien als ausgebreitete, vorwiegend infiltrierende Wucherungen einer Blutzellart mit Bevorzugung bestimmter Organe. Sie entstehen ohne nachweisbare Ursache, breiten sich durch Absiedlung aus, sind zur Tumorbildung befähigt und enden stets tödlich.

HEILMEYER und BEGEMANN (1951) deklarieren die Leukämie als eine irreversible Wucherung der leukozytären Zellen in verschiedenen Graden der Reife und Abartung sowohl in den normalen Blutbildungsstätten, aber auch außerhalb derselben mit und ohne Ausschwemmung in das strömende Blut. Spontane Remissionen dieses Prozesses sind möglich, aber ungewöhnlich und finden sich in weniger als 5 % der Fälle (SOUTHAM c.s. 1951). Der Ausgang ist stets tödlich.

Den Leukämien, Erythrämien und Erythroleukämien liegt eine irreversible, generalisierte, systembezogene Proliferation (Systemhyperplasie) des myeloiden oder lymphoiden blutzellenbildenden Parenchyms zugrunde (BÜNGELER 1955).

Man spricht heute gern an Stelle von Leukämien von Leukose, bzw. an Stelle von myeloischer Leukämie von Myelose oder ähnlich an Stelle von lymphatischer Leukämie von Lymphadenose. Die Leukämie ist lediglich ein sehr variables und inkonstantes Symptom der Leukose. Seit langem ist nämlich bekannt, daß es aleukämische oder subleukämische Myelosen und Lymphadenosen gibt, die die "Pseudoleukämie" von COHNHEIM im ursprünglichen Sinne des Wortes darstellen und jedenfalls sinngemäße Bezeichnungen als der Name "aleukämische Leukämie", der eigentlich eine Contradictio in adjecto bedeutet, sind. HIRSCHFELD (1914, 1925, 1927) u.a. wiesen darauf hin, daß die leukämischen und aleukämischen Verlaufsformen nur Varianten einer und derselben Grundkrankheit darstellen. Diese Auffassung hat während der letzten Jahrzehnte allgemeine Anerkennung gefunden.

III. Formale Pathogenese der Leukosen.

Es ist hoch interessant die geschichtliche Entwicklung der Ansichten über die formale Pathogenese der Leukosen zu verfolgen. Die Lösung dieses Problems hängt nämlich unmittelbar mit der Beantwortung der folgenden Frage zusammen:

Sind die Leukosen Neubildungen (Neoplasien) im Sinne der allgemeinen Definition, die sich auf gut- oder bösartige Geschwülste bezieht, oder sind sie generalisierte Hyperplasien? Es ist wohl bekannt, wie es auch aus obigen Definitionen der Leukosen hervorgeht, daß man dabei eine mächtige Vermehrung des myeloischen oder lymphatischen Gewebes nicht nur an seinem normalen Standort (Knochenmark, Lymphknoten, Milz, Lymphfollikel), sondern auch in vielen anderen Organen, in denen sie unter physiologischen Umständen nicht ortsansässig sind, als sog. myeloische oder lymphatische Metaplasien, finden kann. EHRLICH (1891, 1901) nahm ursprünglich an, daß die lymphatische Umwandlung durch die Vergrößerung an Ort und Stelle bereits vorhandener Lymphozytenhaufen entstehe, während er die extramedullären myeloischen Herde durch Wucherung myeloischer Zellen erklärte, die aus dem Knochenmark in die betreffenden Organe eingeschwemmt worden waren und sich hier angesiedelt hatten. Im Sinne dieser Auffassung würde es sich also bei der myeloischen Umwandlung wirklich um Metastasen unreifer Knochenmarksbestandteile handeln, ein Vorgang, der in der Hämatologie als Myelokinese als Kolonisation oder Nidation von Knochenmarkszellen bezeichnet wurde. Gegen diese Auffassung erhob sich jedoch lebhafter Widerspruch. Im Anschluß an Befunde von DOMINICI (1900, 1906), H. FISCHER (1909) und NAEGLI (1913, 1920, 1931) wurde die Auffassung vertreten, daß die extramedullären myeloischen Zellherde nicht durch Metastasierung myeloischer Gebilde, sondern autochthon in loco entstehen, und zwar entweder durch Wucherung vereinzelter, a priori in den befallenen Organen vorhanden gewesener myeloischer Zellen (STERNBERG, 1905, 1909; KURPJUEIT, 1903; DOMINICI, 1900, 1906) oder durch Neubildungen myeloischer Zellen aus adventitiellen Zellen, Gefäßendothelien (vergl. POPPER und SCHAFFNER 1961) oder indifferenten Stammzellen. Letzterer Vorgang würde gleichsam einen Rückfall in die embryonale Blutbildung, ein Widererwachen der embryonalen Hämatopoese, also einen "biologischen Atavismus" darstellen. Tatsächlich sprechen viele Gründe zugunsten einer

autochthonen Entstehung der myeloischen bzw. lymphatischen Zellherde an ungewöhnlicher Stelle, so vor allem der Umstand, daß myeloische und lymphatischen Metaplasien stets an solchen Stellen vorkommen, an welchen während der embryonalen Periode Blutbildung stattfindet.

Andererseits sprechen aber manche Befunde (PALTAUF, FREUND, STERNBERG, 1912, 1913; MARCHAND, 1913, 1924), sowie die Ergebnisse von tierexperimentellen Untersuchungen (JAFFÉ 1921) auch zugunsten einer Entstehung der myeloischen und lymphatischen Metaplasie durch Einschwemmung der betreffenden Zellen. STERNBERG schließt diese Diskussion im Jahre 1926 mit der Auffassung, daß die extramedullären myeloischen Herde und die außerhalb der lymphatischen Organe (im gewöhnlichen Sinne) gelegenen Lymphozytenhaufen wohl zum größten Teil autochthon entstanden sind und nur zum kleineren Teil auf Einschwemmung (Nidation, Kolonisation) zurückzuführen sein dürften (in Anlehnung an JAFFÉ 1921). Diese Auffassung stimmt grundsätzlich mit neuzeitlichen Auffassungen überein: höchstwahrscheinlich setzt die ortsfremde Metaplasie autochthon an Ort und Stelle ein. Ob auch eine Kolonisation aus dem Knochenmark vorkommt, bleibt abzuklären (BÜNGELER 1955). Auch die weitere Vorstellung STERNBERGS (1916) war für seine Zeit modern, nämlich, daß bisweilen bei der Umstellung von der embryonalen zur extrauterinen Blutbildung kleinste Reste funktionsfähigen, blutbildenden Gewebes an verschiedenen Stellen des Körpers, statt wie gewöhnlich, sich zurückzubilden, erhalten bleiben. Solche erhalten gebliebenen, kleinsten Inseln hämatopoetischen Gewebes könnten später unter der Einwirkung entsprechender Reize in Wucherung geraten und so das Bild der Metaplasie hervorrufen. Mit dieser Erkenntnis ist der Auffassung der Leukosen als echte bösartige Gewächse, wie sie aus dem ersten Viertel dieses Jahrhunderts von RIBBERT (1907, 1911), BABES (1902), BENDA (1897), LENAZ (1922), PINEY (1923, 1925, 1927) u.a. vertreten wurde, die wesentlichste Stütze - nämlich der

metastatischen heterotopen myeloischen und lymphatischen Gewebsbildung bei den Leukosen - entzogen worden.

1. Geschwulsttheorie der Leukosen (innerhalb der Zellulärpathologie).

Die bereits angeführte Reihe von Anhängern der "Geschwulsttheorie" der Leukosen könnte man bis in die Gegenwart mit zahlreichen Namen fortsetzen, wie: FRAENKEL (1914), AMANO (1944/45), APITZ (1937, 1940, 1941), ASKANAZY (1904a,b, 1917, 1927), ENGELBRETH-HOLM (1938, 1942), MOESCHLIN und ROHR (1939), TISCHENDORF (1946), WIENBECK (1938), WILLIS (1960) und viele andere. Diese Autoren stützen ihre Auffassung auf die folgende Definition der Tumoren:

Das wesentlichste Kennzeichen eines Tumors ist die Autonomie des Wachstums; man versteht darunter die Unabhängigkeit der Zellvermehrung von nachweisbar extrazellulären Reizen, ihre mangelnde Einfügung in den Gesamtplan des Organismus und die Irreversibilität dieser Umstellung. Man erkennt die Eigengesetzlichkeit der Geschwulstzelle auf verschiedene Weise: im mikroskopischen Bau, im Stoffwechsel, in der Funktion, in der Struktur- oder Gestaltveränderung des befallenen Organs und in der Irreversibilität des Wucherungsprozesses. Alle diese Äußerungsformen hat man zu berücksichtigen, wenn die neoplastische Natur eines Prozesses nachgewiesen werden soll. Diese fünf Kriterien (Cytologie, Stoffwechsel, Funktion, Strukturveränderungen der befallenen Organe und Irreversibilität der Wucherung) wurden also auch als Kriterien der Tumornatur bei menschlichen und übertragbaren Säugerleukämien herangezogen. Die eben gegebene Definition der Neubildung stützt sich nicht auf Eigenschaften neugebildeter Gewebe, sondern auf solche der Geschwulstzellen (APITZ 1937). Man sieht also, daß sich diese Auffassung logischerweise konsequent auf das VIRCHOWsche Prinzip der Zellulärpathologie (Krankheit ist Zellerkrankung) stützt. Manche Anhänger der Geschwulsttheorie bekennen sich dazu, die Leukosen zwar nicht als Tumoren oder Sarkome zu deklarieren, sondern lediglich ihre neoplastische Natur hervorzuheben.

2. Leukosen als Hyperplasie (innerhalb der Relationspathologie).

Gegenüber den Anhängern der Geschwulsttheorie steht eine nicht geringe Reihe von Forschern (DEELMANN 1949; FERRATA 1912, 1918, 1937; FIESCHI 1934, 1936; HAMILTON-PATERSON 1949; HOFF 1934, 1935, 1941, 1962; NAEGELI 1913, 1920, 1931; M.B.SCHMIDT 1892, 1903, 1927, 1937; SCHRIDDE 1907, 1908, 1911; STERNBERG 1904, 1905, 1909, 1916, 1926; THIELE und MEISSNER 1949; UEBEL 1952; WISEMAN 1948; BÜNGELER 1951, 1955), die im Gegensatz zu den echten malignen Tumoren - die eigengesetzliche (autonome) Wachstumsstörung darstellen, im Gefolge einer Kern und Plasmamutation aus einem Fokus heraus entstehen und sich durch Metastasierung im Organismus ausbreiten - in den Leukosen eine generalisierte reaktive, von übergeordneten Regulationssystemen gesteuerte (oder fehlgesteuerte) Systemhyperplasie sehen. Die plurizentrische Entstehungsweise der leukotischen Infiltrate, die auch im Tierexperiment beschrieben wurde (BÜNGELER 1932), spricht u.a. entscheidend gegen die Wachstumsautonomie der Leukosen und für die Abhängigkeit von übergeordneten Regulationseinrichtungen. Die Ursache der Regulationsstörung allerdings ist unbekannt.

Die Anhänger der Auffassung, die Leukämie als reaktive Hyperplasie zu betrachten, begegnen den Argumenten der Geschwulsttheoretiker - kurzgefasst - folgendermaßen: Die leukotischen Zellen infiltrieren in die betroffenen Gewebe, sie zerstören sie jedoch gewöhnlich nicht. Es besteht eine Art Symbiose zwischen dem Wirtsgewebe und den leukotischen Infiltraten, ohne daß darunter die Funktion des einen oder des anderen Gewebes wesentlich litte. Die Vertreter der Geschwulsttheorie sind begreiflicherweise bemüht, die morphologisch faßbaren Grenzen zwischen den Leukosen und den als maligne anerkannten Blastomen, in erster Linie den Lymphosarkomen und Lymphosarkomatosen zu verwischen. Dagegen wendet man ein, daß offenbar eine chronische Lymphadenose in ein Lymphosarkom resp. in eine Lymphosarkomatose übergeht. Die

Entstehung einer Lymphadenose aus einem primären, umschriebenen Lymphosarkom dagegen gibt es nicht.

Auf der anderen Seite betonen die Anhänger der Geschwulsttheorie die Notwendigkeit, die sicher reaktiven Systemhyperplasien von den akuten Leukämien scharf abzugrenzen. Auf die hart umstrittene Stellung der akuten Leukämien wollen wir im Rahmen dieses Kapitels nicht näher eingehen. Man kann lediglich feststellen, daß die Abgrenzung der gesicherten Reaktionen von den idiopathischen Leukosen weit häufiger auf unüberwindliche Schwierigkeiten stößt, als das der Fall bei einer klaren differentialdiagnostischen Scheidung zwischen Lymphadenosen und Lymphosarkomatosen ist. Eine Trennung besonders der ersteren, unter Umständen aber auch oft der letzteren, Fälle rein von der Morphologie her halten die Gegner der Geschwulsttheorie für unmöglich. Sie führen weiter an, daß durchaus unterschiedliche ätiologische Faktoren morphologisch ähnliche oder sogar gleiche Veränderungen verursachen können; man darf dabei die morphologische Methodik nicht überwerten, denn Isomorphie bedeutet nicht Isogenie (BÜNGELER 1955).

Daß sicher reaktive und reversible Proliferationen vor Organ Grenzen gelegentlich nicht halt machen und dabei die Grundstruktur u.U. sogar aktiv zerstören, ist bekannt. Knotiges und geschwulstartiges, selbst lokal destruierendes und gegenüber der Umgebung aggressives Wachstum beweist also nicht den biologisch-malignen Charakter einer "Geschwulst". Das Leukosen zwangsläufig mit dem Tode enden, besagt ebenfalls nichts über die Pathogenese. In den letzten Jahrzehnten, besonders nach der Entdeckung von MINOT und MURPHY (1926) und MURPHY (1932), werden die Ansichten häufiger, die bei der Lösung der formalen und kausalen Pathogenese der Leukämien gewisse Berührungspunkte mit der perniziösen Anämie sehen wollen (HUTH, 1952, u.a.). Obwohl diese Anämie das Atribut "perniziös" wegen ihrer früheren Unheilbarkeit trägt, hat es sich vor der Einführung kausaler Therapie um eine "maligne" Erkrankung gehandelt, jedoch nicht, wie wir heute sicher wissen, um einen malignen Tumor.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß - wie aus den gerade angeführten kurzgefaßten Gegenargumenten hervorgeht - die Leukose als reaktive Hyperplasie nicht der von den Vertretern dieser Auffassung geprägten *biologischen* Definition des Geschwulstbegriffes entsprechen. Im Gegensatz zu der Zellulärpathologie der ersteren verwenden sie als Grundlage für ihre Auffassung die Kategorien der Relationspathologie (BÜNGELER, 1951).

3. Andere Auffassungen des Wesens der Leukosen.

Es gibt noch eine Gruppe von Autoren, deren Auffassung zwischen den beiden geschilderten Extremen steht. TISCHENDORF (1946) stellte die chronischen Leukosen als gutartige Tumoren den bösartigen, stark entdifferenzierten und häufiger geschwulstartigen akuten Leukosen gegenüber. Bei den gutartigen entstünden die leukotischen Infiltrate *autochthon*, bei den malignen akuten Leukosen dagegen im Gefolge der Metastasierung. Andere sprechen von fließenden Übergängen zwischen den mehr gutartigen chronischen reifzelligen und den bösartigen akuten unreifzelligen Leukosen oder von einer kontinuierlichen Stufenfolge der Malignität im Sinne von RÜSSLE (1929, 1939). Nach RIETTI (1938) gehören die Leukämien einem "Übergangs- oder Grenzgebiet zwischen den hyperplastischen und den wirklichen neoplastischen Prozessen" an. Auch ASKANAZY und RUTISHAUSER (1933) meinen, daß es zwischen den Hyperplasien und den Neoplasien noch etwas gäbe, "was eine eigene Etikette verlangt". Wieder andere bezeichnen die Leukämien zwar als reaktive Systemerkrankung, jedoch komme ihr der Charakter einer Präblastomatose (im Sinne einer Präkanzerose) zu, weil sie häufig in eine maligne Wuchsform umschlage (RÜSSLE, 1929, 1939; ASCHOFF, 1924; STODTMEISTER, 1940; DITTRICH, 1952, KOPAC, 1942 1948 u.a.), die z.B. beim finalen Myeloblastenschub das reifzellige, ursprünglich reaktiv-hyperplastische Gewebe überwuchert und vernichtet (RÜSSLE, 1929, 1939; HEILMEYER, 1950).

IV. Zur Frage der kausalen Pathogenese (Ätiologie) der Leukosen.

Man kann mit STERNBERG (1926) schließen, daß ein abschließendes Urteil über die formale Pathogenese der Leukosen kaum zu gewinnen sein dürfte, solange die kausale Pathogenese dieser Erkrankung unbekannt bleibt. Über die Ätiologie der Leukosen kann man lediglich sagen, daß sie höchstwahrscheinlich recht mannigfaltig unterschiedlich und nur zu einem Teil bekannt ist. Daß die in der älteren Literatur beschriebenen Einschlüsse in den Leukozyten (MANNABERG, 1896, 1902; LÜWIT, 1903) nicht als Parasiten anzusprechen sind und nicht die Erreger der Leukämie darstellen, bedarf heute keiner Erörterung. Die These vom infektiösen Charakter der Leukämie ist, im speziellen für die akuten Formen von STERNBERG (1920), FERRATA (1918) und neuerdings von HOFF (1929, 1935, 1941), BENNING (1936) u.a. vertreten worden. Tatsächlich sieht man bei schweren Infektionen nicht selten leukämoide Reaktionen mit bis 200.000 Leukozyten im em und mehr im strömenden Blut, mit starker Linksverschiebung und erheblicher extramedullärer Myelopoese, die von klassischen akuten und chronischen Myelosen nur schwer oder gar nicht zu unterscheiden sind (HEILMEYER, 1950). Daß chemische Verbindungen wie Benzol, Indol, Salvarsan u.a. und Strahlenschäden (vergl. BEGEMANN, 1957) auf dem Wege über eine Knochenmarksinsuffizienz leukämoide Reaktionen, ja gelegentlich das Vollbild der akuten Leukämie erzeugen, ist wohl bekannt.

Es soll hier nicht nur eine historische Darstellung gegeben, sondern an Hand von Beispielen gezeigt werden, daß wissenschaftliche Beobachtungen zu Auffassungen führen, die ihre Beweiskraft sehr lange behalten und trotz vorübergehender Vergessenheit zur These neuer Arbeiten werden können. Zuerst sei das Beispiel von NÄGELI (1913, 1920) und seiner Auffassung von der leukämischen Erkrankung angeführt. Von Gedanken ausgehend, die zuerst von K. ZIEGLER (1905, 1908)

geäußert wurden, nimmt er gesetzmäßige Korrelationen zwischen myeloischem und lymphatischem Gewebe an, die durch chemische hormonale Einflüsse geregelt werden. Man könnte "sich nun eine Disharmonie der innensekretorischen Regulation vorstellen, wobei sowohl endogene Momente, besonders der innensekretorisch tätigen Organe, wie exogene in Frage kämen, um Überschußbildungen entstehen zu lassen". Als die nahen Beziehungen des Hypophysen-Nebennierenrindensystems zu den blutbildenden Parenchymen, insbesondere zum lymphatischen System, aufgedeckt wurden, gewann diese These erneut an Bedeutung. Denken wir nur an die gleichzeitige Behandlung der Leukämien mit ACTH und Cortison, die bei Hochdosierung bis zur sog. "medikamentösen Hypophysektomie" führen und die besonders bei Kindern gewisse Erfolge, wenngleich keine Dauerheilung, erbracht haben.

Als ein zweites Beispiel könnten wir die Auffassung von LUBARSCH (1922, 1923) erwähnen, der zufolge die Leukämie nicht eine selbständige Krankheit, sondern einen Symptomenkomplex darstellt, der sowohl sekundär als auch (und zwar häufig) kryptogenetisch sein kann (ebenso wie z.B. die perniziöse Anämie). Die Fortsetzung dieser Überlegungen kann man in der letzten Zeit in den Auffassungen von WISEMANN (1948), HAMILTON-PATERSON (1949), STAHEL (1939) u.a. sehen. Diese Autoren vergleichen die Systemhyperplasien unbekannter Ätiologie mit der perniziösen Anämie, die man heute als eine typische Wirkstoffmangelkrankung auffaßt. WISEMANN (1948) vermutet nun, daß auch den Retikulosen und Leukosen ein die Zellreifung und Differenzierung hemmender Wirkstoffmangel zugrunde liegt, welcher dann reflektorisch die kompensatorische, wenngleich erfolglose Systemhyperplasie entstehen läßt. HAMILTON-PATERSON (1949) macht einen zunächst noch hypothetischen "dyshaemopoetic factor" für die Reifungshemmung verantwortlich. Die Analogie der perniziösen Anämie zu

den Leukämien wird noch deutlicher, wenn wir aus der Literatur erfahren (CHIUNI und TRAMONTANA, 1948; MILLER und TURNER 1943; TURNER und MILLER 1943), daß bei beiden Krankheiten jeweils spezifische, die Erythropoese oder Granulopoese oder Lymphopoese stimulierende humorale Wirkstoffe im Blutserum (bzw. Blutplasma) nachweisbar sind (Myelo- und Lymphocentric-Acid).

Im letzten Jahrzehnt wird auch sehr stark die ätiologische Möglichkeit einer Viruswirkung für die Entstehung der Leukämien diskutiert. Diese Möglichkeit wird von den Vertretern beider bereits besprochenen, sich gegenüberstehenden Auffassungen der formalen Pathogenese der Leukämien zugegeben. Auf der einen Seite wird gemeint, daß das Virus eine Zell- bzw. Kernstoffwechselstörung und dadurch eine Reifestörung verursacht. Auf der anderen Seite wird eine Möglichkeit, die von den Anhängern der Tumortheorie erwogen wird (HEILMEYER, 1950; ROHR, 1960, u.a.), daß die Leukämie ein "Virustumor" sei, ebenfalls zugegeben. Anhand von fast unübersehbarer Literatur (siehe bei GEORGI, 1962) kann man in den letzten Jahren zwar spärliche, jedoch gewisse Teilerfolge auf diesem Gebiet erfahren, die auch in andere Bereiche der Kanzerologie hineingreifen. Man muß bedenken, daß STERNBERG im Jahre 1926 noch mit voller Berechtigung schreiben konnte: "Es sei ganz besonders betont, daß es trotz zahlreicher dahin zielender Versuche noch niemals gelungen ist, im Tierversuch echte Leukämien zu erzeugen". (STERNBERG 1909, 1926). Erst 1953 gelang es, die gleichen Lymphadenosen bei Empfänger-mäusen durch zellfreie Filtrate leukämischen Gewebes der Spendermaus zu induzieren (GROSS, 1953). Die ersten Nachweise von Leukämievirus bei Säugetieren begannen erst vor 15 Jahren und ihre Züchtung in vitro - was für den Nachweis der Virusätiologie das maßgeblichste ist - ist seit kaum 10 Jahren möglich (STEWART c.s. 1957, 1958). Für Nachweisversuche am Menschen bedeutet dies

eine sehr kurze Erfahrung. Manche Ergebnisse der letzten Jahre auch bei menschlichen Lymphadenosen sind ermutigend (METTEN-LEITER c.s., 1963; MILLIAN c.s., 1965).

Von den bei Mäusen wirksamen ätiologischen Faktoren sind Karzinogene und Strahlen als leukämieauslösend auch beim Menschen gesichert. In zwei wesentlichen Ursachen entspricht somit die menschliche Erkrankung dem experimentellen Modell. Auch wenn die Beweise vorläufig fehlen, liegt es deshalb nahe anzunehmen, daß wie bei Säugetieren auch beim Menschen die Virusinduktion eine der zahlreichen Ursachen einer Leukämieentstehung sein kann (GEORGII, 1962).

V . D a s p a t h o l o g i s c h - a n a t o m i - s c h e B i l d d e r L y m p h a d e n o s e n .

Von BÜNGELER (1955) wurden drei Stärkegrade der Generalisierung der lymphatischen Systemhyperplasie (die man ebenfalls bei der myeloischen Hyperplasie auf ähnliche Art und Weise verfolgen kann) beschrieben, die die Entwicklung und das pathologisch-anatomische Bild der Lymphadenosen in kurzer Form darstellt:

1. Stärkegrad der Systemhyperplasie:

Das primär betroffene System zeigt eine mächtige Wucherungstendenz; bei den Lymphadenosen kommt es zu einer mächtigen lymphoidalen Hyperplasie und damit zu einer gelegentlich sogar geschwulstähnlichen Schwellung im Bereich des gesamten lymphatischen Systems.

2. Grad der Systemhyperplasie:

Bei starker Reizung werden die Grenzen des lymphatischen Systems überschritten. Es entwickelt sich eine außerhalb

der lymphoiden Gewebe gelegene lymphoide Hyperplasie. Das lymphatische Gewebe greift bei starken Reizen auf die rote Milzpulpa und auf das Knochenmark über.

3. Stärkegrad der Systemhyperplasie:

Bei sehr starken Reizen werden auch die Grenzen des RES im engeren Sinne überschritten, es tauchen jetzt heterotope lymphoide Infiltrate überall im Körper auf, so z.B. in den Nieren, in den Lungen, in den Gefäßen, im Herzmuskel (sehr selten auch subendokardial und in den Herzklappen), in den serösen Häuten (Perikard, Pleura, Peritoneum), im Nervensystem besonders in der Dura, in den weichen Häuten des Gehirns, seltener mitunter tumorartige Infiltrate in der Haut, im Nebenhoden, im Magen-Darmtrakt, besonders im Zökum und auch im Wurmfortsatz, sehr selten im Ösophagus, ferner im Pankreas und in der Mamma. Die heterotopen lymphoiden Infiltrate nehmen ihren Ausgang von den Indifferenzonen der Gefäße, der Drüsen- und Nervenscheiden, welche bei entsprechender Reizung eine retikuläre Struktur aus sich hervorgehen lassen und in deren Bereich die blutzellenbildenden Parenchyme offenbar allein vermehrungsfähig sind. Die Gefäße, Drüsen und Nerven werden zunächst von den Infiltraten umschichtet (streifig oder knötchenförmig), später entwickelt sich durch Konfluenz der Einzelherde eine mehr diffuse Infiltrierung.

Die lymphoiden Infiltrate zeigen eine diffuse, eine mehr streifige (den Gefäßen oder Bindegewebszügen - z.B. in der Leber - folgend) oder knotige Anordnung.

V I . D a s h i s t o l o g i s c h e B i l d d e r L y m p h a d e n o s e n .

1. L y m p h k n o t e n :

Die Primärfollikel sind vergrößert, wobei die Sekundärknötchen weitgehend verschwinden. Auch die Markstränge vergrößern sich

und alle Sinus werden dicht von lymphatischen Zellen erfüllt. Die Trabekel werden entweder diffus infiltriert oder überdeckt. So verwischt sich allmählich nicht nur der Gegensatz zwischen lymphatischem Parenchym, Sinus- und Trabekelsystem, sondern die ganze normale, differenzierte Lymphknotenstruktur wird ausgelöscht und absolut einförmig. Häufig ist die Kapsel ebenfalls rundzellig infiltriert, ja im umgebenden Gewebe können lymphozytäre "Infiltrate" auftreten. Die zu- und abführenden Lymphgefäße sind prall mit lymphozytären Zellen vollgestopft (LEIBER 1961).

Weitere ähnliche Beschreibungen bei STERNBERG (1926), BÜNGELER (1955), APITZ (1937, 1940), ASKANAZY (1904), JANSSEN (1956/57), LENNERT (1964) u.a..

2. Leber

Mikroskopisch sieht man bei den Lymphadenosen hauptsächlich interazinöse, oft sehr scharf als Knötchen abgegrenzte, massenhafte, rundliche oder konfluierende Lymphome (Haufen dicht gedrängter Lymphozyten in ganz feinem Retikulum) im periportalen Gewebe (besonders in den dreieckigen Feldern), wodurch sich breite Lymphozytenstraßen bilden können (KETTLER 1958). Bekanntlich bleibt die lymphatisch-leukämische Durchsetzung mehr auf die interlobaren Septen (portale Felder) beschränkt, während die myeloisch-leukämischen Zellen mehr diffus, unter Bevorzugung der Leberkapillaren, verteilt sind - eine Regel, die mit den tatsächlichen Befunden häufig, aber nicht immer übereinstimmt. Diese Erscheinung erklärt BÜNGELER (1955) und APITZ (1940) dadurch, daß im Gegensatz zu den myeloiden Zellen die lymphoiden Zellen, die APITZ (1940) als "Nomadenzellen" bezeichnet, sich offenbar nicht im strömenden Blut, sondern nur im Gewebe in einem präformierten oder reaktiv heterotop entstandenen Retikulum teilen und vermehren können. So ist es zu verstehen, daß bei den Lymphadenosen sich das Maximum der

lymphatischen Zellproliferation im Bereich der periportalen Felder abspielt.

Sowohl bei den akuten Leukosen (WETHERLEY-MEIN c.s. 1956) als auch bei den chronischen Formen (RÖSSLE, 1944; HÄSSIG, 1947; DISSENS c.s., 1957) können ausgedehnte leukämische Infiltrate unter Narbenbildung verschwinden und zu periportalen Fibrosierungen mit Zirrhose-ähnlichen Bildern (nach RÖSSLE "Pseudo-zirrhosen") führen. Nach WETHERLEY-MEIN c.s. (1956) kommen diese Fibrosen auch ohne die von COLSKY c.s. (1955) dafür verantwortlich gemachte Behandlung mit Folsäureantagonisten vor; WETHERLEY-MEIN c.s. vergleicht sie mit leukämischen Markfibrosen (BOCK c.s. 1959).

3. M i l z :

Histologisch findet sich in der Milz bei den Lymphadenosen eine ganz gleichförmig diffuse Infiltrierung der ganzen Pulpa mit lymphoiden Zellen. Während der früheren Phasen allerdings kann man nicht selten sehen, daß die Follikel durch eine Wucherung kleiner lymphoider Zellen immer größer werden, was von APITZ (1937) als metastatische Ablagerungen gedeutet wird. Diese kleinen lymphoiden Zellen substituieren dann mehr und mehr das Gewebe der roten Pulpa, so daß die musterhafte Struktur zunehmend schwindet (BÜNGELER, 1955). Mit der Zunahme der lymphatischen Infiltration treten auch häufiger Hämorrhagien und Infarkte ein.

4. K n o c h e n m a r k :

Die lymphoiden Infiltrate liegen wahrscheinlich erst perivaskulär, sie können Knötchen bilden (mitunter makroskopisch sichtbar), die nur lymphatische Zellen enthalten. Sie breiten sich von hier aus dann streifig und zapfenförmig sowie in sich festgeschlossen immer mehr auf Kosten des myeloischen Gewebes aus (WIENBECK, 1938). Die noch erhaltenen Areale myeloiden Gewebes sind ganz unregelmäßig, fleckförmig über das Markorgan

verteilt (Fehlerquellen bei Sternalpunktion). Bei stärkerer Anämie enthält das Knochenmark nicht selten größere Erythroblastenhaufen (BÜNGELER, 1955).

VII. Physiologische Lymphozytengese.

1. Embryonale Lymphozytengese.

Die Lymphozyten haben, wenn sie auch ebenso wie alle anderen Blutzellen letzten Endes dem embryonalen Mesenchym entstammen, doch eine von den übrigen weißen Zellen verschiedene Gese. Sie sind in der zweiten Hälfte des dritten Monats erstmals im Blut zu finden. Da um diese Zeit die Lymphdrüsen, in denen sie später entstehen und auch die Milz und das Knochenmark, in denen sich ebenfalls später beim Embryo lymphatische Bildung findet (ROHR, 1940, 1960), noch nicht so weit entwickelt sind, müssen diese ersten Lymphozyten, die schon alle Kriterien solcherart aufweisen, anderswo entstanden sein. Schon HAMMAR (1901) sprach sich für eine Gese aus der Thymusrinde aus. KNOLL (1950, 1957) konnte diese Befunde bestätigen. Wir dürfen also als ersten Entstehungsort für die Lymphozyten, die ihrerseits als größere und kleinere Formen schon zu diesem Zeitpunkt vorhanden sind, die Thymusrindenschicht ansehen. In derselben Schicht finden sich auch einige Plasmazellen. Im Stadium von 45 mm Embryolänge sind noch keine Lymphozyten in dem Thymus vorhanden, wohl aber bei 60 und von 70 mm an regelmäßig und zahlreich. Die Lymphozyten machen vom dritten bis siebten Monat weitaus den größten Prozentsatz aller weißen Zellen aus. Erst gegen Ende der Schwangerschaft steigen die Zahlen der Granulozyten an, wenn sie auch diejenigen der Lymphozyten nicht erreichen.

Zunächst sind die Blutlymphozyten große Lymphozyten mit großen Kernen und noch verhältnismäßig viel Zytoplasma. Der charakteristische, noch recht lockere Kern enthält bis zu zwei Kern-

Körperchen und die typischen Azurgranula; später (nach dem 3. Monat) überwiegen stark die kleinen Lymphozyten, die nur noch einen feinen Zytoplasmasaum um den Kern aufweisen. Auch beim Embryo fehlt diesen Zellen die Oxydasereaktion.

Die Beobachtungen von RÖHR (1940, 1960) zeigten, daß sowohl in der Milz wie im Knochenmark lymphatische Bildungen normalerweise vorkommen, so daß nicht nur die Lymphdrüsen, sondern auch das blutzellbildende Gewebe der dafür bestimmten Organe neben den roten Zellen, den Granulozyten und anderen Blutzellen, auch Lymphozyten hervorbringen kann.

Man kann also zusammenfassen, daß sich an der embryonalen Lymphozytengnese zuerst einmal Thymus, dann zusätzlich Milz und Knochenmark beteiligen, bis jenseits der embryonalen Periode die erst ausgebildeten Lymphdrüsen diese Aufgabe übernehmen. Diese Entwicklung ist im fünften Monat beendet.

Für die Betrachtung mancher unserer Untersuchungsergebnisse, die wir in weiteren Kapiteln ausführlich besprechen wollen, erscheint uns die Frage einer möglichen embryonalen Lymphopoese in der Leber wichtig. Nach MAXIMOW (1907, 1908) soll die Lymphozytenpoese (-genese) in der embryonalen Leber vorhanden sein, was MOLLIER (1909) wieder bezweifelt (vgl. auch GRÜBER, 1930). NAEGELI (1931) behauptet, daß "in der embryonalen Leber alle lymphatischen Formationen fehlen". Er gibt zu, daß man in der embryonalen Leber kleine lymphoide Zellen in größerer Menge finden kann, "Follikel zeigen sich jedoch nie". APITZ (1940) will seine Auffassung der Leukosen als Tumor mit der folgenden Angabe stützen: "Fast alle Untersucher stimmen darin überein, daß z.B. in der Leber auch während des Embryonal-Lebens keine Lymphozyten gebildet werden".

In der jüngsten angelsächsischen Literatur wird die embryonale

Lymphopoese in der Leber als bewiesen gehalten. Nach DU BOIS (1963) ist sie im allgemeinen unbedeutsam und setzt erst später (im Vergleich mit der Erythro-, Granulo- und Thrombopoese) ein. POPPER und SCHAFFNER (1961) schließen die embryonale Lymphozytenbildung in der Leber nicht aus, wenn sie sagen, "daß die Blutbildungsherde während der ersten Monate des postnatalen Lebens verschwinden; doch bleiben kleine Lymphfollikel in den portalen Feldern während des ganzen Lebens auch im Erwachsenenalter bestehen". Die Existenz der echten Lymphfollikel - wenn auch in geringer Zahl - in den periportalen Feldern hat KETTLER (1940) bei Kindern und Erwachsenen eindeutig nachgewiesen.

Man kann also abschließend sagen, daß die Blutlymphozyten eine Matrix besitzen, die sich im Laufe des embryonalen Lebens aus dem zunächst ubiquitären blutzellbildenden Mesenchym mehr und mehr abgesondert und auf spezielle, von dem übrigen hämatopoetischen System getrennte Organe beschränkt hat.

2. P o s t n a t a l e L y m p h o z y t e n g e n e s e .

Die mit der Lymphknotenpunktion begonnene Ära der systematischen cytologischen Untersuchungen hat das Bild über die Cytogenese im lymphoretikulären Gewebe, besonders für seine krankhaften Äußerungen, wesentlich erweitert (FLEISCHHACKER und KLIMA, 1937; STAHEL, 1939; TISCHENDORF, 1942, 1951; MOESCHLIN, 1947; ROBB-SMITH, 1947, u.a.). Der reife Lymphozyt entwickelt sich aus dem Lymphoblasten, der seinerseits von Retikulumzellen des lymphatischen Gewebes gebildet wird. Darüber hinaus werden die letztgenannten Zellen der Blutbildung von weiteren, bestimmte Stadien durchlaufenden definierten Zellen, nämlich von Monozyten und Plasmazellen für fähig gehalten (MOESCHLIN, 1947). Daß es sich dabei um einen normalen Vorgang handelt, ist unwahrscheinlich, unter abnor-

normen Bedingungen können selbstverständlich die Retikulumzellen des lymphatischen Gewebes ohne weiteres auch darüber hinausgehende zellbildende Potenzen entfalten. Im übrigen scheint es noch nicht entschieden, ob die neben der typischen Lymphozytopoese auftretenden Zellen nichts anderes sind als das Produkt bestimmter reaktiver Äußerungen, zumal die funktionelle Plastizität der Mutterzellen des lymphoretikulären Gewebes erstaunlich groß ist. Als Element besonderer funktioneller und struktureller Anpassung hat sich nach Untersuchungen von MASSHOFF und RIECKERT (1954) die kleine basophile Retikulumzelle erwiesen. Das Auftreten von größeren, offenbar noch nicht völlig ausgereiften Lymphozyten auch im normalen Blut scheint dafür zu sprechen, daß der Ausschwemmungsmechanismus im lymphatischen Gewebe einfacher ist (MASSHOFF, 1955).

Neuerdings wird eine ganz andere Genese der Lymphozyten diskutiert. Danach sollen sich die kleinen Lymphozyten durch Karyonomie (FEYRTER, 1951) in der Weise vermehren, daß sich die Kerne in zwei oder mehrere Tochtergebilde zerteilen und im zytoplasmatischen Netz heranwachsen; Mitosen sollen nur an bestimmten Zellen des Retikulums auftreten. Die nicht frei in Maschen des Retikulums gelegenen, sondern einen Bestandteil desselben bildenden Lymphozyten sollen erst bei der Ausschwemmung zu freien Zellen werden (PISCHINGER, 1951). Auch die Zellen im netzförmigen Synzytium des Knochenmarks sollen zur Karyonomie fähig sein (PIRINGER-KUCHINKA, 1952).

3. K r e i s l a u f, A u s s c h w e m m u n g u n d L e b e n s d a u e r d e r L y m p h o z y t e n.

Nicht nur die Lymphknoten, sondern alle übrigen lymphatischen Gewebe besitzen die Fähigkeit, Lymphozyten zu bilden. Unbekannt ist, in welchem Verhältnis die Lymphknoten und übrige Lymphgewebe an der Bildung beteiligt sind. Methodisch ist die Klärung dieser Frage äußerst schwierig oder sogar unmöglich.

In den abführenden Lymphgefäßen finden sich stets mehr Lymphozyten als in den zuführenden. Je mehr Lymphknoten die Lymphe passiert, um so mehr Lymphozyten enthält sie. Die meisten Lymphozyten sind im Ductus thoracicus aufzufinden. Nicht nur in den abführenden Lymphgefäßen, sondern auch im abfließenden venösen Blut sind mehr Lymphozyten enthalten als in den entsprechenden Arterien. Nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen bei Säugetieren werden 80 - 87 % der Lymphozyten durch die Lymphknoten erzeugt (KINDRET, 1938; YOFFEY und COURTICE, 1956). Zumindest die Hälfte dieser Lymphozyten bildet sich jedoch in den Lymphknoten, aus denen die Lymphe in den Ductus thoracicus strömt. Im Verlauf von 24 Stunden treten 20 mal mehr Lymphozyten ins Blut ein, als zu einem bestimmten Zeitpunkt im Blute kreisen. Die Lymphozyten des Blutes tauschen sich also fast stündlich aus. Die meisten der über die Lymphgefäßstämme ins Blut gelangenen Lymphozyten stellen neugebildete Zellen dar und nur wenige von ihnen sind sogenannte rezirkulierende Lymphozyten (CHRISTENSEN und OTTESEN, 1955; YOFFEY und SULLIVAN, 1956; YOFFEY und COURTICE, 1956; PERRY c.s., 1958).

Trotz ihres starken Einströmens bleibt die Zahl der Lymphozyten im Blut weitgehend konstant (KELLNER c.s., 1966). Der Lymphozyt ist mit 30 bis 40 % aller weißen Blutkörperchen ein wesentlicher Bestandteil des strömenden Blutes. 30 bis 40 mal mehr Lymphozyten liegen in den lymphatischen Organen (OSGOOD, 1954; OSOGOE c.s., 1957), das Gewicht des diffus im menschlichen Organismus verteilten lymphatischen Gewebes ist auf 600 bis 1.300 g veranschlagt worden (ANDREASEN, 1959; OSGOOD, 1954). Mögen die den Rechnungen zugrunde liegende Daten anfechtbar sein, sicher ist, daß nur ein sehr kleiner Teil aller Lymphozyten im Blut kreist (0,2 bis 1 %) (GRUNDMANN, 1960; HAMILTON, 1958; WAUBKE c.s., 1967, u.a.).

Daraus ergeben sich nun zwei Fragen:

1. Was geschieht mit den Lymphozyten im Blutstrom?
2. Was sichert das relative Gleichgewicht zwischen den ins Blut gelangenden und den aus den Gefäßen austretenden bzw. innerhalb der Blutbahn zerfallenden Lymphozyten?

Was das Schicksal der Lymphozyten betrifft, pflegt man zwischen ihrer Lebensdauer (life-span) und der Zeitspanne ihres Aufenthaltes im Blutstrom (blood-span) zu unterscheiden. Früher setzte man die Lebensdauer der Lymphozyten schätzungsweise auf Minuten oder Stunden fest (MINOT u. ISAACS, 1925; WISEMAN, 1931; ERF, 1940; ADAMS c.s., 1945; WEISBERGER c.s., 1950; BIERMANN c.s., 1953; OTTESEN, 1954; HUGHES c.s., 1956; YOFFEY u. COURTICE, 1956; BOLLMANN, 1960), während sich bei den neueren Prüfungen eine viel längere Lebensdauer ergab (OSGOOD c.s., 1954; CHRISTENSEN u. OTTESEN, 1955). Die Lebensdauer der Isotopenmarkierten Lymphozyten, von dem man natürlicherweise keine vorbehaltlose Schlüsse auf die physiologischen Abläufe im Organismus ziehen darf (BINET u. BERNARD, 1969), beträgt beim gesunden Menschen 2 - 200 Tage. OTTESEN (1954) fand unter den normalen Lymphozyten zwei Gruppen: 20 % der Zellen hatten nur eine mittlere Lebensdauer von 3 - 4 Tagen, 80 % aber eine solche von 100 - 200 Tagen. Zu ähnlichen Befunden ist RESEGOTTI (1958) gekommen.

Es wurde also ermittelt (YOFFEY u. COURTICE, 1956), daß die auf dem Wege des Ductus thoracicus in großer Menge dem Kreislauf zugeführten Lymphozyten diesen bald wieder verlassen. Die Verweildauer der Lymphozyten im Blut (blood-span) ist kurz. Sie wird von CRONKITE c.s., 1964, HAMILTON (1958 a) und WAHLER u. WIDDICOMBE, 1956 mit 20 - 40 Minuten angesetzt. Es fragt sich daher, wohin die Lymphozyten nach ihrem Austritt aus dem Blut gelangen, und welches Schicksal ihnen zuteil wird.

Ohne daß der endgültige Beweis heute schon geführt ist, spricht doch vieles für die Vorstellung, daß die im Blute kreisenden Lymphozyten nur fakultative Blutzellen sind, die aus den lymphatischen Geweben vorübergehend, wenn auch offenbar in konstanter Zahl, eingeschwemmt werden, um in wenigen Stunden wieder an anderer Stelle in den lymphatischen Strukturen, eventuell eines ganz anderen Organes, eingebaut werden (vgl. BERNARD u. BINET, 1966, 1968; YOFFEY, 1967). Die Lymphozytopoese, primär heute noch einseitig als Vorgang zur Bildung der Lymphozyten des strömenden Blutes verstanden, ist der wesentlichste morphogenetische Faktor für die lymphatischen Strukturen. Eine lymphatische Hyperplasie beruht meist auf einer verstärkten Lymphozytopoese, eine lymphatische Hypoplasie auf einer Reduktion der Lymphozytenbildung. Daneben kann aber eine Hyperplasie auch durch einen verminderten A b s t r o m der reifen Lymphzellen entstehen, eine Hypoplasie durch vermehrte A u s s c h w e m m u n g. Das letztere gilt z.B. für die Wirkung des Cortisons, das einmal Reifung der Lymphozyten hemmt (HECKNER, 1956; SANTISTEBAN u. DOUGHERTY, 1954; HANSEN, 1958), zum anderen aber auch ihre Ausschwemmung steigert, wie man an der Zunahme der die hellkernige Randzone der Milzfollikel durchwandernden Lymphozyten erkennen kann (GRUNDMANN, 1958). Das jeweils vorgefundene h i s t o l o g i s c h e B i l d ist Ausdruck eines G l e i c h g e w i c h t e s zwischen B i l d u n g und A b s t r o m in Anpassung an die f u n k t i o n e l l e B e a n s p r u c h u n g im lymphatischen Gewebe selbst oder in der über das strömende Blut erreichten "lymphatischen Peripherie" (GRUNDMANN, 1960). In diesem Zusammenhang sind die Ermittlungen von PISCHINGER (1951) interessant, wonach die reifen Lymphozyten nach erfolgten, eingangs ausführlich beschriebenen Karyonomie, offenbar auf Reize hin aus dem Retikulum freigegeben werden. Diese Reize - humoraler Natur - kommen aber m.E. nicht nur aus den Lymphbahnen, sondern auch aus dem Blute. Denn es gibt

im lymphatischen System Gefäßabschnitte, die kapillären und postkapillären Venen mit auffällig gebautem Endothel und besonderen Gitterfaserhäutchen, welche, wie PISCHINGER (1951) in Injektionsversuchen mit Tusche sehen konnte, sehr wandelbar in ihrer Form sind und bei Zunahme der Füllung Stoffe aus dem Lumen ins Lymphgewebe austreten lassen. Die Beschaffenheit des Blutes muß also auf die Tätigkeit des lymphatischen Gewebes rückwirken.

Man kann also zusammenfassend annehmen, daß die Lymphozyten die Blutbahn auf vier Wegen verlassen (YOFFEY u. SULLIVAN, 1956; YOFFEY u. COURTICE, 1956):

1. Sie werden ins Bindegewebe und von dort in die Lymphe abgegeben, mit der sie wieder ins Blut zurückkehren. Zum erstenmal hat den Beweis, daß die Blutlymphozyten über die Lymphbahnen sekundär wieder in den Ductus thoracicus gelangen können GOWANS (1957) mit seiner besonderen Methode geleistet; er hat nämlich die Thoracicus-Lymphozyten in vivo markiert und direkt vom Ductus thoracicus in das periphere Blut unter Umgehung von Lungen und anderem peripheren Gewebe geleitet. Die stärkste Aktivität war dabei in den Lymphknoten nachweisbar, eine geringere in der Milz, wenig in Leber, Lungen und Darm, keine im Thymus.
2. Sie gelangen durch die Schleimhaut ins Lumen des Nahrungskanals und gehen somit für den Organismus verloren.
3. Sie altern und gehen innerhalb der Blutbahn zugrunde. Die Mehrzahl der isotonenmarkierten Lymphozyten wird in der Lunge "ausgefiltert", in der auch ihr Abbau einsetzt, der jedoch erst in der Leber und der Milz zum Abschluß gelangt.

4. Die meisten Lymphozyten sollen aus der Blutbahn ins Knochenmark abgegeben werden, von wo ein Teil wieder in den Blutstrom zurückkehrt, während der Rest im Knochenmark zerfällt (KELLNER c.s., 1966). Die untergegangenen Lymphozyten geben einen bestimmten Stoff an die sich neubildenden und wachsenden Zellen ab und somit die Rolle eines Eiweiß- und Nukleinsäuredepots spielen (HUMBLE c.s., 1956; HAMILTON, 1958; HILL, 1959; HILL u. JAKUBICKOVA, 1962; SIERACKI u. REBUCK, 1960; TROWELL, 1957).

In Zellkulturen wandeln sich die Retikulumzellen, wenn sie tote Lymphozyten phagozytieren, in große Lymphozyten um (TROWELL, 1958 a, 1958 b). Auch In-vivo-Beobachtungen bestätigen, daß der Organismus das Nukleoprotein der Kernfragmente zerfallender Lymphozyten verwendet (JORDAN, 1954; HILL, 1959).

Ergänzend und im Zusammenhang mit der Thematik dieses Kapitels sowie mit der Fragestellung unserer Arbeit möchten wir noch folgendes bemerken:

Es wurde zu Anfang dieses Kapitels gesagt, daß unbekannt sei, in welchem Verhältnis die Teile des lymphatischen Gewebes an der Lymphopoese teilnehmen. Wir möchten wegen unserer eigenen Ergebnisse besonders die Beziehungen zwischen Leber und Milz besprechen. Unter physiologischen Bedingungen konnte KETTLER (1940) am menschlichen Sektionsmaterial ein gegenseitiges Abhängigkeitsverhältnis zwischen dem lymphatischen Milzknötchen und der Ausbildung der Leberlymphknötchen nicht nachweisen. Die hypothetisch zu erwartende Vermehrung der Lymphopoese in der Leber ist nicht einmal unter extremsten Bedingungen - nämlich nach Milzexstirpation - zustande gekommen. Für die Schwierigkeiten bei diesen Untersuchungen macht KETTLER neben anderem besonders die Verteilungsleuko- und -lymphozytose verantwortlich. Das zweite Problem,

das uns in diesem Zusammenhang interessiert, sind die Leberlymphbahnen. In einer kurzgefassten Darstellung kann man die *e f f e r e n t e n* Leberlymphbahnen folgendermaßen beschreiben: Die kleinsten Intrahepatischen Lymphgefäße beginnen an einer von vier Stellen:

1. In den Glisson'schen Dreiecken,
2. in den zentralen Feldern,
3. möglicherweise im Parenchym als kleine Lymphgefäße, entlang den Arteriolen und Gallenkanälchen,
4. in der Leberkapsel.

Die portalen Lymphgefäße des Menschen übertreffen an Zahl die zentralen. Die Kontraktion der Venenwand ruft Öffnung und Saugwirkung hervor. Wegen Zwischenverbindungen bildet das lymphatische Gefäßsystem der Leber eine Einheit. Die Intrahepatische Lymphe entleert sich in die großen extrahepatischen Lymphgefäße, die die Leberlymphe in die Cysterna chyli und den Ductus thoracicus abführen (POPPER u. SCHAFFNER, 1961; SCHIFF, 1963; ROUILLER, 1963; PFUHL, 1932; GERLACH, 1930). Auch über die Zusammensetzung der Leberlymphe liegen ziemlich genaue Kenntnisse vor (POPPER u. SCHAFFNER, 1961; DU BOIS, 1963; SCHIFF, 1963). Demgegenüber sind die Kenntnisse und Literaturangaben über *a f f e r e n t e* Lymphbahnen ungleich spärlicher. Für die Deutung unserer eigenen Ergebnisse bei Lymphadenosen erscheint uns diese Frage besonders wichtig. In der älteren Literatur wurde allgemein angenommen, daß aus der Leber ausschließlich Lymphgefäße austreten (PFUHL, 1932). FISCHLER (1925) wollte wiederholt bei Hunden, bei denen während der Fettresorption die Pfortader freigelegt worden war, an ihr entlangziehend einige weißlich gefärbte Lymphbahnen, die in der Leber verschwanden, beobachtet haben. Der weißliche Inhalt soll darauf hinweisen, daß es sich nicht um austretende Lymphgefäße, sondern um eintretende Chylusgefäße handelte. Auf diese Weise soll die Leber direkt Neutralfett zugeführt bekommen. Über den weiteren Verlauf dieser Lymphbahnen macht FISCHLER keine Angaben. HEGER (zit.

nach. GOLDMANN, 1909, 1912) beobachtete, daß in die Bauchhöhle eingeführte Substanzen (Tusche, Carmin usw.) zunächst im großen Netz gespeichert werden, dann nach einiger Zeit in das Ligamentum hepatoduodenale und in den linken Leberlappen gelangen. Er schloß daraus auf das Vorhandensein von hepatopetalen Lymphbahnen. In der jüngsten angloamerikanischen Literatur haben GOLDBERG und RUBENSTONE (1960 b) an Hand von histologischen Untersuchungen des Sektionsmaterials über die Möglichkeit einer lymphogenen Lebermetastasierung berichtet. Als wahrscheinlichen Weg dieser Metastasierung betrachten sie die "lymphatischen Vasa vasorum" - die subendothelialen und intramuralen Lymphbahnen, -spalten und -räume, die in Vena portae, Arteria hepatis und in den Gallengängen verlaufen und in die periportalen Felder einmünden.

4. F o l l i k e l l y m p h o z y t e n - S i n u s - l y m p h o z y t e n .

Schon lange wird aufgrund von Größenunterschieden an die Existenz verschiedener Lymphozyten gedacht. Von DOWNEY und STASNEY (1935) wurden schon 1935 ein Typ I. mit schmalem Plasmasaum und ein Typ II. und III. mit breitem, hellem bzw. basophilem Zytoplasma beschrieben. Typ II. und III. wurden auch als "Stresslymphozyten" bezeichnet (FRANK und DOUGHERTY, 1955 a, b). Während es nach Adrenalin- oder Nikotinsäureinjektion zum Abfall der kleinen Lymphozyten kommt, nimmt die Zahl der Stresslymphozyten zu (BRAUNSTEINER u. SAILER, 1959 a, b; FRANK u. DOUGHERTY, 1955 a, b). Cortison hat auf die "Stresslymphozyten" eine wesentlich geringere lymphopenische Wirkung (BRAUNSTEINER u. SAILER, 1959 b). Von GRUNDMANN (1960) wird zwischen Follikel- und Sinuslymphozyten, die auf Cortison gleichfalls verschieden ansprechen, unterschieden. Nach GRUNDMANN (1958 b, 1959) entsteht eine makronukleoläre Form ausschließlich in den

Follikeln, eine multinukleoläre vorwiegend an den Sinus von Milz und Lymphknoten und auch in der dunkelkernigen Follikel-Randzone. Sie lassen sich auch im Ausstrich aus peripherem Blut nach modifizierter Methylenblaufärbung gut unterscheiden. Bei gesunden Erwachsenen gehören etwa 72 % der Lymphozyten zu den Follikellymphozyten, 28 % zu den Sinuslymphozyten. Bei Kindern vor Eintritt der Pubertät verschiebt sich dieses Verhältnis auf 79 : 21 % zugunsten der Follikellymphozyten. Da beide Lymphozytenformen eigenständige Reifungsreihen besitzen und da durch Tierexperimente an den Ratten eine funktionelle - besonders in der Ansprechbarkeit auf Cortison und DOCA - Verschiedenartigkeit gezeigt werden konnte (GRUNDMANN, 1958 a), kann man eine gesetzmäßige Gliederung der Lymphozyten in 2 getrennte Systeme voraussetzen. Damit kann die schon früher von ASCHOFF (1924, 1926, 1937) geäußerte Vermutung bestätigt werden. Die Follikellymphozyten bei GRUNDMANN könnten den R-Zellen von ZETHRAEUS (1948) und den "Germinoblasten" von LENNERT (1957) und LENNERT und REMMELE (1958) entsprechen. Die von GRUNDMANN gefundenen Relationen entsprechen weitgehend denen, die OTTESEN (1954) nach 32-P-Injektionen beim Menschen fand und die wir bereits im Aufsatz über die Lymphozytenlebensdauer angeführt haben. Ein morphologischer Nachweis von diesen Beziehungen steht jedoch noch aus; er dürfte aus technischen Gründen schwierig sein, da die Nukleolen an autoradiographisch untersuchten Präparaten färbetechnisch schwer darzustellen sind.

BEGEMANN, RASTETTER und FINK (1963) konnten die Befunde von GRUNDMANN an gesunden Menschen und an Patienten bestätigen. Dieselben Autoren haben die Klassifizierung der Lymphozyten in der Peripherie auch für praktische diagnostische Zwecke in der Klinik durch zytoenzymatische Darstellung der unspezifischen Esterasen und durch die Bestimmung der PAS-Reaktion um weitere zwei Lymphozytentypen erweitert. WAUBKE, GERSTMAYER,

TREPEL, PICHLMAIR und BEGEMANN (1967) haben bei ihren Untersuchungen an Ratten die peripheren Lymphozyten in drei Gruppen - der Größe nach - eingeteilt, diese noch in zwei Gruppen mit hellem und basophilem Protoplasma unterteilt und die kleinen Lymphozyten in Übereinstimmung mit GRUNDMANN als makro- und mikronukleoläre unterschieden.

Die nachgewiesene Unterteilung der reifen Lymphozyten in weitere Gruppen, die sich nicht nur morphologisch, sondern auch was ihre Funktionsfähigkeit betrifft, unterscheiden, hat die Frage der weiteren möglichen Entwicklung oder Umwandlung dieser als "reif" bezeichneten Zellen einerseits weiter erschwert, andererseits doch einigermaßen in dieses Problem etwas Licht gebracht. Es wurde zum Beispiel nachgewiesen, daß die auf Grund einer Entzündung ausgeschwemmten und in den Entzündungsherd gelangenen Lymphozyten sich hier in "große Mononukleäre", echte Makrophagen umwandeln können (SEMANN, 1930; REBUCK, 1947; DOWNEY, 1955; USUBUCHI c.s., 1955, 1956) und nach BRAUNSTEINER c.s. (1958) aus den kleinen Lymphozyten sogar mehrkernige epitheloide Riesenzellen entstehen können.

Die Theorie von KLIMA (1952) über die Umwandlung von kleinen in große Lymphozyten (lymphatische Reizformen) hat trotz ihrem experimentellen Rückhalt wegen der eingebürgerten Denkweise eine Parallele zwischen Granulozyten und Lymphozyten zu ziehen, noch nicht allgemeine Anerkennung gefunden.

Ob sich die ausgereiften Lymphozyten in Plasmazellen mit allen immunologischen Konsequenzen umwandeln können, bleibt trotz der erheblichen biologischen Plastizität der lymphatischen Zellen noch offen; von manchen Autoren wird es jedenfalls bestritten (elektronoptische Unterschiede des Ergastoplasmas bei BRAUNSTEINER c.s., 1953 a, b, 1960; BERNHARD c.s., 1955;

BINET c.s., 1961 a, b, 1962). Zu den Beweisen von DIXON c.s. (1959), die sich an Immunofluoreszenzuntersuchungen stützen, wäre allerdings zu erwägen, ob die übertragenen Lymphozyten des Spenders nicht an ortsständige Gewebszellen des Wirtsorganismus "Informationen" durch ihre in die letzteren Zellen inkorporierte Kernsäurebruchstücke weitergeben und dadurch antikörperbildende Zellen entstehen. Diese könnten dann aber kaum als direkte genetische Nachkömmlinge der Lymphozyten bezeichnet werden. Ein Übergang der lymphopoetischen in die plasmazytopoetischen Formen erscheint in den früheren Reifungsstadien jedoch durchaus möglich (GRUNDMANN, 1960). GRUNDMANN (1958 a, b, 1960) konnte eine Funktions- und Reaktionsgemeinschaft von Sinuslymphozyten und Plasmazellen in einem ziemlich großen Umfang nachweisen. Vielleicht könnte dies den Befund klären, daß die Lymphozyten die Allergie von "verzögertem Typ" gegen Tuberkulin, gegen viele Viren, Bakterien sowie gegen chemische Substanzen übertragen können (LANDSTEINER u. CHASE, 1942; WESSLEN, 1952; FISCHER E., 1954; LAWRENCE, 1955, 1956). Eine solche verzögerte Hautreaktion vom Typ des Tuberkulineffektes läßt sich durch Granulozyten nicht übertragen (KIRCHHEIMER c.s., 1951). Hinsichtlich der Möglichkeiten einer Weitergabe von immunologischen Informationen der Lymphozyten an weitere Zellen machen wir an die betreffende Literatur aufmerksam (BRAUNSTEINER c.s., 1963; ROSEMAN u. MOON, 1961; HILL u. JAKUBICKOVA, 1962; RIEKE, 1962; MANNIC u. EGDAHL, 1962; KOPROWSKI u. FERNANDES, 1962; weitere umfangreiche Literaturangaben in LYMPHOLOGY, seit 1968 - siehe Literaturverzeichnis).

V I I I. L y m p h o z y t o g e n e s e b e i L y m p h - a d e n o s e n .

Hinsichtlich der Lymphozyten stimmen alle bisherigen Untersuchungen darin überein, daß sie eine wesentlich längere Überlebenszeit als die Granulozyten aufweisen. Signifikante Unterschiede zwischen normalen und leukämischen Lymphozyten scheinen

dabei nicht zu bestehen; lediglich HAMILTON (1957) diskutiert aufgrund seiner Untersuchungen mit C-14-Adenin die Möglichkeit, daß leukämische Lymphozyten eine gegenüber der Norm verlängerte Lebensdauer aufweisen. Bei Bestimmung der Lebenszeit mit P-32 kamen OSGOOD c.s. (1954, 1955) zunächst auf eine errechnete Lebensdauer von 30 Tagen für die Lymphozyten bei chronischen Lymphadenosen, doch ergaben spätere Untersuchungen (RIGAS u. OSGOOD, 1955) eine solche von etwa 85 Tagen. Ähnliche Werte wurden von HAMILTON (1957) gefunden, doch sah er darüber hinaus andere Lymphozyten, die mehrere 100 Tage (bis zu 600 Tagen !) eine spezifische Markierung zeigten. Dieser Befund läßt sich nur so klären, daß es entweder bei den Lymphadenosen einen zweiten Zelltyp gibt, der eine wesentlich längere Überlebenszeit als 85 Tage aufweist, oder daß die Lymphozyten bei ihrer Neubildung ganze Nukleinsäure- oder Nukleoproteinbruchstücke von zugrundegegangenen Zellen mit der darin enthaltenen Aktivität einbauen und von Lymphozytengeneration zu Lymphozytengeneration weitergeben.

Nach DOERING c.s. (1957) ist die Neubildungsrate der Lymphozyten bei der chronischen Lymphadenose im Vergleich zu den übrigen Leukämien sehr gering, weshalb für die hohen Zellzahlen wahrscheinlich weniger eine Überproduktion als vielmehr die lange Verweildauer der Zellen im Blut verantwortlich ist (HARWERTH, SCHMITT u. OBRECHT, 1963). Diesen Gedankengang können wir weiter fortsetzen um zu versuchen, für diese Erscheinung auf zweierlei Weise Erklärung zu finden:

Aufgrund der Experimente von GOWANS (1957) werden die in vivo markierten körpereigenen intravenös reininjizierten Lymphozyten hauptsächlich in Lymphknoten, weniger in die Milz und wenig in Leber, Lungen und Darm und gar nicht im Thymus aufgefangen. Daraus ergibt sich also eine stufenartige Affinität der Lymphozyten zu verschiedenen Abschnitten des lymphatischen Gewebes. Die von den Lymphozyten "bevorzugten" Abschnitte - Lymphknoten und Milz - sind jedoch bei chronischer Lymphadenose durch die Hyperplasie voll abgeschöpft; dadurch können

kaum weitere Lymphozyten aus dem Blutstrom aufgenommen werden. Eine weitere Stütze für diese Überlegungen können wir, obwohl vom umgekehrten Standpunkt, in den Experimenten von COTTIER (1966) finden; er konnte nachweisen, daß die peripheren Lymphknoten im Tierversuch unter physiologischen Bedingungen dauernd von lymphoiden Zellen vom Blutstrom bevölkert werden. Es genügt das Abdecken einer PEYERschen Plaque oder der Appendix während der Ganzkörperbestrahlung, um eine erstaunlich rasche Wiederbesiedlung der lymphatischen Organe und eine rasche Erholung der immunologischen Fähigkeiten des Organismus zu gewährleisten.

Die zweite Erklärung für die längere Verweildauer der Lymphozyten im Blutstrom (blood-span) könnte man an einer anderen Stelle des Circulus vitiosus bei chronischen Lymphadenosen suchen, nämlich in der naheliegenden Behinderung des Lymphozytenabbaumechanismus. Von großer theoretischer Bedeutung sind in diesem Zusammenhang Versuche, die von BIERMAN (1950) und BIERMAN c.s. (1957) an Leukämiekranken angestellt wurden. Zwischen leukämischen Patienten und gesunden Erwachsenen wurde eine Verbindung der beiden Blutkreisläufe hergestellt. Etwa 6-10 Liter Blut wurden bei den Versuchspersonen stündlich ausgetauscht. Selbst bei Blutaustausch von 150 Litern fanden sich im Blut des Empfängers keine leukämischen Zellen, weil sie offenbar sofort in den Lungen abgefiltert wurden. Bei den leukämischen Patienten wurde mit dieser Methode erstaunliche Besserung erzielt. Die Leukozytenzahl fiel steil ab, Hautinfiltrate verschwanden über Nacht, die Untersuchung des Knochenmarks zeigte degenerierende Leukosezellen, in Milz und Leber waren keine leukämischen Infiltrationen mehr vorhanden. Die freiwilligen Versuchspersonen blieben gesund.

Die von GRUNDMANN (1960) als Follikel- und Sinuslymphozyten bezeichneten Zellformen lassen sich auch bei chronischen Lymphadenosen nachweisen. Die danach so genannte Follikellymphadenose ist die häufigere. Dabei können die in den

Blutausstrichen gefundenen Follikellymphozyten auch mehrere Nukleolen besitzen, was der allen Tumorzellen eigenen Polymorphie entspricht. Die wesentlich kleinere Zahl chronischer Lymphadenosen (etwa im Verhältnis 10:1) muß als Sinuslymphadenose angesprochen werden, wobei über 50% als Sinuslymphozyten zu bezeichnen sind. Nach GRUNDMANN handelt es sich in diesen Fällen vorwiegend um schleichend verlaufende Form mit einer nur geringen Erhöhung der peripheren Leukozytenzahlen auf etwa 20.000/cmm. Die schweren chronischen Lymphadenosen mit Leukozytenzahlen über 100.000/cmm und über 95% Lymphozyten sollen durchweg Follikellymphadenosen sein.

BEGEMANN, RASTETTER und FINK (1963) konnten die obigen Befunde von GRUNDMANN an ihrem großen Material bestätigen. Darüber hinaus haben sie die Methylenblaufärbung nach STOCKINGER und KELLNER (1952) zur Darstellung von Nukleoli mit der PAS-Färbung kombiniert. Dabei haben sich noch 2 Lymphozytentypen - Typ I = PAS-negativ und Typ II = PAS-positiv - ergeben. So war etwa jeder dritte Sinuslymphozyt PAS-positiv, während es etwa nur jeder achte Follikellymphozyt war. Aus diesen Ergebnissen haben die genannten Autoren eine Tabelle für verschiedene Erkrankungen zusammengestellt, die wohl für differential-diagnostische Zwecke in der Klinik verwendbar ist. Bei den chronischen Lymphadenosen haben sie eine extreme relative und absolute Vermehrung der Follikellymphozyten und eine sehr deutliche Vermehrung der PAS-positiven Zellen und intensivere Reaktion der Einzelzellen gefunden. Die Sinuslymphadenosen haben sich ebenfalls bei diesen Autoren durch gering erhöhte Leukozytenzahl und relativ benignen Verlauf gekennzeichnet. Dadurch wird die Frage der Differenzierung verschiedener proliferierender Erkrankungen des lymphatischen Systems, die heute noch gemeinsam als chronische Lymphadenosen bezeichnet werden, offenkundig.

In den Lymphadenose-Lymphozyten sind keine spezifischen Antigene nachzuweisen. KORINTH (1963) konnte in allen Fällen von lymphatischer Leukämie eine Insuffizienz der Isoagglutininbildung nachweisen, deren Ausmaß vom Grad der Malignität und dem Stadium der Erkrankung abhängig war.

Demgegenüber sind die Angaben über Anti-Lymphozyten-Autoantikörper in der Literatur äußerst selten. ANDRÉ, DREYFUS und BÉSSIS (1954) beschrieben einen Serumfaktor dieser Art im Blut eines Patienten, der an einer lymphatischen Leukämie litt und zudem eine im Sinne der HODGKINSchen Erkrankung entartete Milz aufwies. Dieser Faktor agglutinierte neutrophile Leukozyten und Lymphozyten. Während aber die Neutrophilen intakt blieben, erlitten die Lymphozyten schwere Veränderungen, die schließlich zu einer Lyse führten. Diese geschädigten Lymphozyten wurden von Neutrophilen phagozytiert. Der verantwortliche Antikörper konnte von den Leukozyten eluiert werden. Es handelt sich um ein reines Gamma-Globulin. Auch hier kann der spezifische Serumfaktor als antitumoraler Antikörper gedeutet werden (MIESCHER u. VORLAENDER 1961). Ähnliche Autoagglutinine haben BOND und ROHN (1955) und KILLMANN (1959 a,b) beschrieben.

IX. E i n t e i l u n g u n d K l a s s i f i k a t i o n d e r L y m p h a d e n o s e n .

Von den zahlreichen Versuchen um Einteilung, Klassifikation und Einordnung der Lymphadenosen in das System der Hämoblastosen (STERNBERG, 1926; APITZ, 1937; TISCHENDORF, 1946; BÜNGELER, 1955; DAMESHEK u. GUNZ, 1958; HEILMEYER und BEGEMANN, 1951; MOESCHLIN u. ROHR, 1939, ROHR, 1961, HARWERTH c.s., 1963, RÖSSLE, 1939, u.a.m.) übernehmen wir diejenige von LENNERT (1964).

Die Lymphadenosen unterteilt LENNERT (1964) noch weiter in zwei Gruppen - die reife und die unreife Lymphadenose.

Bei der r e i f e n Lymphadenose - der klassischen lymphatischen Leukämie des Erwachsenen - setzt sich die Zellproliferation im Lymphknoten ganz überwiegend aus den typischen Lymphozyten zusammen. Die Lymphoblasten können bei Wachstumschüben vorübergehend stärker vermehrt sein. Dann kann man auch reichlich Mitosen sehen, die sonst in kleinster Zahl vorkommen. Zwischen den Lymphozyten liegen spärlich bis

mäßig reichlich Gitterfasern, die mit den lymphatischen Zellformen nicht in Kontakt stehen (LENNERT und NAGAI, 1965).

Als Synonyma werden angeführt: Lymphozytom (JACKSON u. PARKER, 1947), lymphocytic, lymphogenous, lymphoid leukemia, lymphocytic form of lymphoblastoma (BERMAN, 1953), lymphocytic type of diffuse lymphoma (RAPPAPORT c.s., 1956).

Die *u n r e i f e* Lymphadenose deckt sich bei LENNERT teilweise mit der STERNBERG'schen und PALTAUF'schen Definition der Leukosarkomatose mit Ausnahme des makroskopisch nachweisbaren tumorartigen Wachstums. Das histologische Kennzeichen dieser Form der Lymphadenosen ist die monotone, relativ grobzellige "Lymphoblasten"-Wucherung, die keinerlei Ausreifungszeichen erkennen läßt. Sie stimmt zytologisch vollkommen mit dem Lymphosarkom überein; d.h. es findet sich nur eine Zellrasse, die größer und schwächer gefärbt ist als die normalen und leukämische Lymphozyten und die wohl eine deutliche Polymorphie zeigt. Die reife und unreife Lymphadenose lassen sich nach den im Schnitt geltenden Kriterien auch im Blutaussstrich unterscheiden: Bei der chronischen reifzelligen Lymphadenose kreisen im Blut neben den kleinen Lymphozyten auch einige größere Vorstufen (Lymphoblasten), deren Chromatingerüst fein ist gegenüber dem grobklumpigen Chromatin der Lymphozyten. Die unreife Lymphadenose schwemmt Zellen mit höherem Durchmesser aus. Diese besitzen alle die gleiche Chromatinstruktur. Die Kerne sind teils rundlich, teils auch unregelmäßig ausgebuchtet oder gelappt. Das Protoplasma ist sehr schmal.

Der Verlauf der unreifen Lymphadenose ist subakut bis subchronisch. Die Leukozytenzahl des Blutes hält sich meist in mäßigen Grenzen. Betroffen sind auch Jugendliche und junge Erwachsene.

Als Synonyma der unreifen Lymphadenose seien genannt: Lymphoblastenleukämie (UNDRITZ, 1952, BESSIS, 1954). Paralympkoblastenleukämie (SCHOEN, HECKNER u. MARSCH, 1953),

lymphosarkomatöse Leukämie (TISCHENDORF, 1946), Lymphoblastom (JACKSON u. PARKER, 1947), lymphoblastic form of lymphoblastoma (BERMAN, 1953), lymphoblastic type of diffuse lymphoma (RAPPAPOORT c.s. 1956).

Neben der primär unreifen Lymphadenose ist eine sekundäre unreifzellige Variante zu stellen: der "Lymphoblastenschub" der chronischen reifzelligen Lymphadenose. Dieser tritt viel seltener auf als der Myeloblastenschub der chronischen Myelose.

Die Frage, ob man die "Paraleukoblastenleukämie" des Kindes- und Jugendalters als unreife Lymphadenose auffassen soll, läßt LENNERT noch offen.

T u m o r b i l d e n d e Lymphadenose:

bei dieser Form der Lymphadenose besteht nebeneinander gleichmäßige (diffuse) und eine knotenförmige Infiltration der blutbildenden Organe. Es handelt sich also eigentlich um eine Kombination von Lymphadenose und Lymphosarkom. Ein Teil der Lymphknotengruppen bildet große Tumorpakete und zeigt infiltrierend-destruierendes Wachstum. Am häufigsten ist das Mediastinum einschließlich Thymus der Sitz solcher Tumoren.

Das Blutbild ist leukämisch, subleukämisch oder aleukämisch, doch sind die leukämischen Formen häufiger. Nicht ganz selten enden chronische Lymphadenosen mit einer sarkomatösen Komponente, die auch im Blut durch den "Lymphoblastenschub" ablesbar ist. Außer diesen sekundär tumorbildenden Formen gibt es sicher auch Fälle mit gleichzeitiger Entstehung von Tumor und Leukose (APITZ, 1937, 1941).

Zytologisch liegt oft eine unreife gleichförmige "Lymphoblastenwucherung" vor, also das Bild der unreifen Lymphadenose oder des Lymphosarkoms. Dann entspricht die Neoplasie völlig der STERNBERG'schen und PALTAUF'schen Definition der Leukosarkomatose. Als Synonyma kann man anführen: lymphosarkomatöse Leukämie (TISCHENDORF, 1946), lymphosarkoma associated with leukemia (LENNERT, 1964, zit.).

Schließlich wird noch eine sogenannte medulläre, auf das Knochenmark beschränkte Lymphadenose erwähnt (HOFFMANN u. TAUBERT, 1958; ZANATY, 1934, 1935), die wir in unseren vorliegenden 69 Lymphadenosen nicht gefunden haben.

X. Auswirkung der Therapie auf die Lymphadenose.

Für die spätere Diskussion unserer Ergebnisse ergibt sich die Frage, inwieweit unsere Befunde durch die Therapie bedingt wurden. Die Vielfalt der Behandlungsschemen für Hämoblastosen wird aus der Abbildung 1. ein Schema von BORCHERS (1967) deutlich.

Unsere Patienten wurden wie üblich, mit folgenden Möglichkeiten kombiniert behandelt:

Hormone: ACTH, CORTICOIDE, ANABOLIKA.

Strahlen: gezielte konventionelle fraktionierte Röntgentherapie oder Hochvolttherapie als Teletherapie Kobalt 60, in vereinzelten Fällen als Teletherapie mit Elektronenbeschleunigern - Beatron.

Zytostatika: fast ausschließlich alkylierende Substanzen wie Leukeran, Endoxan, Treminon, TEM.

Folsäureantagonisten (Methotrexat) wurde nur ein einzigesmal erfolgreich eingesetzt.

Die bisher bekannten Wirkungen der obigen therapeutischen Maßnahmen auf das zyto- und histologische Bild des lymphoretikulären Systems sind wie folgt zusammenzufassen:

ACTH und Cortison sind körpereigene Wirkstoffe mit einer

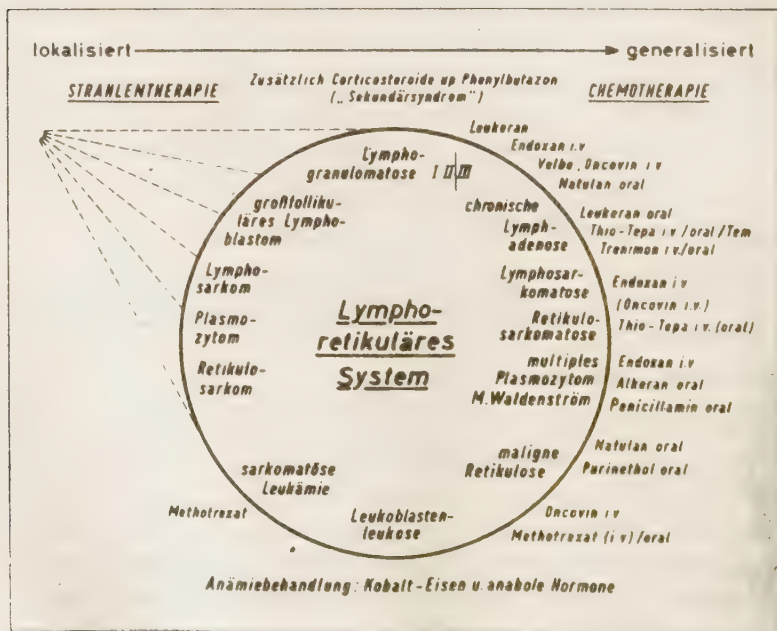
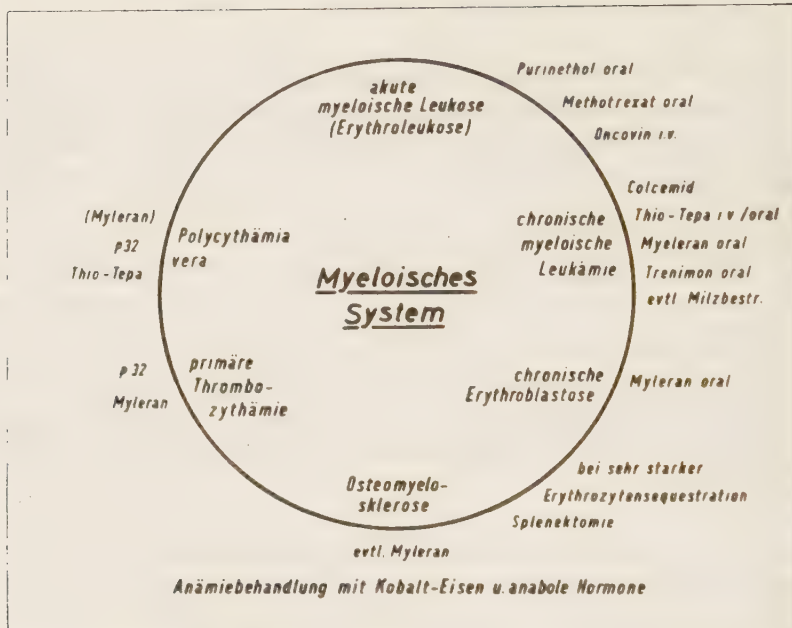


Abbildung 1. Allgemeine Richtlinien für die Behandlung der Lymphoplastosen (BORCHERS 1967).

physiologisch lymphoklastischen, aber auch gegen mesenchymale Zellen gerichteten Wirkung. Sie bedingen im akuten Stressphänomen einen Schwund des lymphatischen Gewebes und im Blut eine Minderung der Lymphozytenzahl, sowie eine deutliche Verminderung der eosinophilen und basophilen Granulozyten, während die Neutrophilen und zuweilen auch die Thrombozyten zunehmen. Die Corticosteroide sollen durch ihren katabolischen Einfluß auf die nukleäre Eiweißsynthese die Reifung der Lymphozyten in den Keimzentren der lymphatischen Gewebe hemmen (TORMEY c.s., 1967), wobei es zunächst zu einer relativen Zunahme der Lymphoblasten, später zum Schwund aller lymphatischen Zellelemente bis zur aplastischen Lymphopenie kommt, während die lymphatischen Retikulumzellen ohne wesentliche Beeinträchtigung ihrer Funktion hyperplasieren (GERHARTZ, 1960). Die Ausschüttung der Lymphozyten ist entsprechend reduziert. Gleichzeitig erfolgt eine gesteigerte Lymphozytolyse mit Phagazytose der Lymphozytentrümmern (DOUGHERTY, 1952; DOUGHERTY und FRANK, 1953; DOUGHERTY und WITHE, 1943; HEILMANN, 1945, HEILMEYER, 1954).

Grundsätzlich besteht zwischen dem lymphatischen Gewebe einerseits und dem myeloischen Gewebe andererseits ein Antagonismus, der durch Vermittlung der normalen Nebennierenfunktion gesteuert wird. Eine Atrophie der Lymphopoese geht mit einer Reizung der Myelopoese einher und umgekehrt. Die Nebennierenrinde reguliert die Gestaltung der lymphatischen Gewebe, indem sie einerseits die Abgabe der Lymphozyten an das Blut und andererseits die Lymphozytolyse steuert (GRUNDMANN, 1958 a). ACTH und CORTISON wirken in geeigneter Dosierung stimulierend auf die biologischen Prozesse des myeloischen Gewebes und fördern die Erythro-, Granulo- und Thrombozytopoese im Knochenmark, während sie auf der anderen Seite die Lymphopoese hemmen und eine Involution der lymphatischen Gewebe hervorrufen. Diese Reaktionsabläufe, die alle Blutzellsysteme zugleich beeinflussen, sind grundsätzlich reversibel und klingen nach Normalisierung des Hormonspiegels aus.

Die Corticosteroide sind im Gegensatz zu den Zytostatika keine Proliferationsgifte und besitzen keine Mitosehemmwirkung (GERHARTZ, 1958). Sie weisen neben sogenannten Hauptwirkungen zahlreiche unspezifische Effekte auf. Ihre genaue Wirkungsart auf die Leukosen ist auch heute noch unbekannt. Chronische lymphatische Leukämien werden durch Corticosteroide wesentlich geringer beeinflußt, als bei der Glucocorticoid-Empfindlichkeit der lymphatischen Gewebe hätte erwartet werden können (DUBOIS-FERRIÈRE, 1954, 1956; DUBOIS-FERRIÈRE c.s., 1956; FESSAS c.s., 1954, PEARSON u. ELIEL, 1950, PEARSON c.s., 1950 a,b; STURGIS, 1954).

Corticosteroide wirken rascher als Zytostatika und sind daher bei Kindern auch zur Initialbehandlung geeignet. Die Remission beginnt zunächst mit einer Säuberung des peripheren Bildes von "Blasten" um den dritten Tag und erreichen am neunten Tag ihren maximalen Effekt auf das Knochenmark (GERHARTZ, 1960). Die Teilerfolge bei Lymphadenose, Lymphogranulom, Retikulosarkom und Plasmozytom bleiben im wesentlichen symptomatischer Art.

Für unsere eigentliche Fragestellung und unser methodisches Vorgehen war es von großer Bedeutung zu wissen, ob unter den verschiedenen Therapien es auch zur direkten Lymphozytenlyse (-klasie) im lymphatischen Gewebe oder im peripheren Blut kommt.

Aufgrund des histologischen Bildes bei der akuten Corticosteroidinvolution des lymphatischen Gewebes sowie teilweise auch aufgrund von in vitro Versuchen nehmen zahlreiche Autoren eine direkte Zytolyse der Lymphozyten an (SCHREK, 1949, 1951; FELDMAN, 1950; PADAWER u. GORDON 1952 a,b; MUEHRCKE c.s., 1952, DOUGHERTY, 1953; DOUGHERTY u. FRANK 1953, HEILMANN, 1945; MORSIANI u. LUCCI, 1953, u.a.). DOUGHERTY u. WITHE (1947) sowie WILLIAMSON (1950) schreiben der Lymphozytolyse dabei biologische Bedeutung im Sinne einer Art von Sekretion zu. Andere konnte jedoch keine direkte Wirkung nachweisen (STEEN, 1951; BALDRIGE c.s. 1951;

CAPE c.s., 1952 a,b; CAPE, 1952; KRIPPAEHNE u. OSGOOD, 1955; WENCK u. SPEIRS, 1957, u.a.).

HECHTER und JOHNSON (1949) fanden bei In-vitro-Untersuchungen keine direkte lympholytische Wirkung von NNR-Extraktion allein, wohl jedoch bei Anwesenheit von Gewebsbrei von lymphatischen oder Hirngewebe (vgl. Co-Faktor bei GRUNDMANN, 1958 a). Der für die Aktivierung der Extrakte maßgebende Faktor war thermolabil und fand sich in der Lipoidfraktion der Gewebs-homogenate. Er scheint an Gewebe gebunden zu sein, da in Peritonealexsudaten eine Zytolyse nicht nachweisbar war (WENCK u. SPEIRS, 1957).

Bei lymphatischen Leukämien können dadurch die Lymphdrüsentu-moren durch ACTH, CORTISON oder PREDNISON verkleinert und auch die Lymphozytenzahl im Knochenmark vermindert werden (PEARSON c.s., 1950, DUBOIS-FERRIÈRE, 1956; HYMAN u. STUGEON, 1956, MELE u. TADDENINI, 1955; PAULSEN, 1950, SUZMAN c.s., 1953; SUZMAN, 1953). Die Glucocorticoidwirkung auf die neoplastisch-lymphatischen Elemente ist ebenfalls völlig unspezifisch. Entsprechend der ausgeprägten Wirkung von Stoffwechselhemm-stoffen auf eine Zelle mit erhöhtem Stoffwechselniveau ergibt sich die Indikationsstellung der Hormotherapie für die aku-ten Lymphoblastenleukämien (FESSAS c.s., 1954, INTROZZI u. MARIONE, 1956 u.a.).

CORTISON zeigt in vitro eine Senkung der Aktivität der Zytochromoxydasen und der Succino-Oxydasen (CAMBIAGGI u. LAMPERI, 1956) im lymphatischen Gewebe sowie eine Abnahme des Sauerstoffverbrauches der Lymphozyten (BRICHTA u. PANZER 1954).

Die Eiweißsynthese im lymphatischen Gewebe ist unter ACTH und CORTISON-Behandlung verringert (KASS und KENDRIK, 1952). Die Hemmung der Leukozytenproliferation wurde jedoch von verschiedenen Autoren (Methode: Einbau von P-32 in die Nukleinsäuren des lymphatischen Gewebes) in verschiedenen Teilen des lymphatischen Gewebes verschieden gefunden.

Es steht hierbei zur Diskussion, inwieweit das "lymphatische System" als Einheit zu betrachten ist (HAUS, 1959).

In der alltäglichen klinischen Praxis der Behandlung von Lymphadenosen wird allgemein betont, daß zur Stabilisierung des Corticosteroideneffektes eine Behandlung mit cytostatischen Stoffen oder die Röntgentherapie einzuleiten ist (HORSTER, 1961; MELLI, 1960). DUBOIS-FERRIÈRE (1961) konnte durch diese Kombination im Tierversuch die Wirkung von Endoxan beträchtlich steigern (Überlebensdauer verdoppeln) und im menschlichen Krankengut von Lymphadenosen die bereits ausgebildete Therapieresistenz rückgängig machen.

Unter der Einwirkung der ionisierenden Strahlen machen sich in der Milz im Tierversuch bereits während der ersten Stunden nach Exposition Zeichen einer Schädigung an den lymphoiden Elementen bemerkbar. Es handelt sich dabei um histochemisch und elektronoptisch erfaßbare Veränderungen. Die Zellteilungsfähigkeit hört fast auf. Neben einer Zunahme pyknotischer Kerne und Kerntrümmern wird eine vermehrte Zahl von Lymphozyten mit leicht diffus eosinophil färbbarem Kernchromatin, eine geringgradige Schwellung anderer Zellen sowie eine gesteigerte Abwanderung verschiedener Arten von Rundzellen auf dem Blut- oder Lymphweg verzeichnet. Die Strahlenempfindlichkeit der Lymphoblasten und Germinoblasten scheint etwas größer zu sein als diejenige der mittelgroßen und kleinen Lymphozyten.

Die Phagozytose (in dem Interzellularraum) beginnt mit Aufnahme kleinster Kerntrümmer durch retikulohistozytäre Zellen.

Beim Menschen verlaufen die geschilderten Vorgänge bedeutend langsamer als beim Tier. Der schwerste Grad der zelligen Entblüßung tritt erst am 5. Tag ein. Die Regeneration der Lymphopoese ist oft erst nach 2 Monaten beendet. Eine akute Lokalbestrahlung der Milz führt vor allem deshalb nicht zu einer bleibenden Atrophie des lymphatischen Parenchyms, weil ständig

Lymphoide Zellen aus unbestrahlten lymphatischen Organen einwandern und die Milz neu besiedeln können.

Im Tierversuch ergeben sich folgende Veränderungen im Lymphknoten:

Den raschesten Zelluntergang erleiden die Germinoblasten. Die peripheren Lymphknoten werden ebenfalls dauernd von lymphoiden Zellen vom Blutstrom bevölkert. Es genügt das Abdecken einer PEYERschen Plaque oder der Appendix während der Ganzkörperbestrahlung um eine erstaunlich rasche Wiederbesiedlung der lymphatischen Gewebe und eine raschere Erholung der immunobiologischen Fähigkeiten des Organismus zu gewährleisten. Die unmittelbar im Anschluß an die Bestrahlung beobachtete Gewichtsabnahme lymphatischer Organe beruht sehr wahrscheinlich in erster Linie auf einem Abwandern von Lymphozyten auf dem Lymphweg. Ein gutes Maß für die strahlenbedingte Entvölkerung der Lymphknoten gibt der Abfall der im Ductus thoracicus pro Zeiteinheit austretenden Lymphozyten. Mit der gleichen Technik und zusätzlicher Markierung mit tritiiertem Thymidin ließ sich bei ganzbestrahlten Meerschweinchen zeigen, daß 8 Tage nach Verabreichung von 150 R (Co-60-gamma-Strahlen) ein abortiver Anstieg der Zahl markierter und unmarkierter Thoracicuslymphozyten stattfindet. Beim Menschen - außer dem Zeitfaktor (siehe bei Milz) stimmen die Befunde mit den Tierversuchen überein (COTTIER, 1966).

Die Lymphozyten gehören zu den strahlensensibelsten Zellen des Organismus überhaupt. In ihnen spiegeln sich daher die frühesten Veränderungen in Zahl und Form wider. Bei hohen Strahlendosen zeigen sich verschiedene Grade von Auflösung, wie Zellvergrößerung, Chromatinverklumpung, Vakuolisierung im Plasma sowie Kernpyknose. Durch Anfärben mit Neutralrot lassen sich in den Lymphozyten nach der Strahlenbelastung im vermehrten Maße lichtbrechende Körperchen sowie Veränderungen an den Mitochondrien darstellen. Das Auftreten doppelkerniger Lymphozyten wird als Kriterium der Strahlenbelastung in dem

für die berufliche Strahlenexposition zulässigen Dosisniveau beschrieben. Die große individuelle Streubreite schränkt allerdings den Wert dieses Kriteriums ein.

Der zeitliche Ablauf der Veränderungen: nach einem kurzen anfänglichen Leukozytensturz setzt innerhalb der ersten 24 Stunden eine Leukozytose ein, danach folgt ein progressiver Abfall unter den Ausgangspunkt. Der tiefste Leukozytenstand ist nach einer Einheitsbestrahlung in der 2.-4. Woche erreicht. In dieser Phase sind die morphologischen Zellveränderungen auch am stärksten ausgeprägt. Nach 6-8 Wochen ist das Blutbild im allgemeinen normalisiert. Nach einer fraktionierten Bestrahlung ist der Bestrahlungseffekt nachhaltiger und die Regeneration im Vergleich zur einmaligen Bestrahlung verzögert. Im Verlauf einer fraktionierten therapeutischen Bestrahlung zeigen innerhalb des weißen Blutbildes die Lymphozyten den stärksten Abfall, die Eosinophilen steigen mäßig an, was bei der Abdominalraumbestrahlung besonders deutlich zum Ausdruck kommt (MORCZEK, 1966).

JAGO (1960, 1961) untersuchte im Kontrastmikroskop an Lymphozytenkulturen von Normalpersonen und Patienten mit chronischer Lymphadenose den Ablauf der Kerndegeneration nach Röntgenbestrahlung mit 60, 120, 240 und 480 R.. Morphologisch und zellkinetisch fand sich dabei zwar kein Unterschied zwischen normalen und leukämischen Lymphozyten, doch war bereits nach 1 Stunde die Zahl der leukämischen Lymphozyten gegenüber den normalen deutlich herabgesetzt.

Dem lymphoretikulären Gewebe der Milz kommt jedoch ebenfalls ein hohes Regenerationsvermögen zu. 24 Stunden nach einer Lokalbestrahlung von 1000 r sind die Milzfollikel bei der Ratte zellverarmt, nach 48 Stunden kommt es jedoch zur völligen Normalisierung (dieselbe Schädigung wie LENNERT nach Urethan nachwies). Nach Ganzkörperbestrahlung zieht sich die Regeneration über viele Tage und Wochen hinaus. Das Knochenmark verhält sich ähnlich - deswegen spricht man von einer "hohen regenerativen Strahlenresistenz" dieser Gewebe. Im Knochenmark sind lediglich länger degenerative Kernveränderungen

nachzuweisen als dies im lymphatischen Gewebe der Fall ist (PIRINGER-KUCHINKA u. PAPE, 1958).

C y t o s t a t i c a : die meisten dieser Substanzen greifen an der Mitose bzw. an den Chromosomen an. Alle diejenigen chemischen Stoffe, die, cytologisch gesehen, die gleichen Veränderungen hervorrufen wie die Röntgenstrahlen, bezeichnete man als Radiomimetica (DARLINGTON u. KOLLER; LOVELES u. REVELL; KOLLER u. CASARINI; HEILMEYER, zit. bei PIROWITZ, 1957). Nach KLIMA (1961) ist die Wirkung von Cytostatica mit der Strahlentherapie nur teilweise vergleichbar, die ersteren zeigen eine größere Selektivität. Mehr zutreffend erscheint uns der Vergleich der Cytostaticawirkung mit derjenigen der Radioisotopen. Bei einer kombinierten und besonders sukzessiven Therapie mit Cytostatica und Lokalbestrahlung ist für das morphologische Bild die zuletzt angewandte Behandlungsart ausschlaggebend (SCHNEIDER, 1964).

ELSON c.s. (1958) bewies am peripheren Blut der Ratte, daß erst die Kombination des granulopenischen Effektes von Myleran und des lymphoklastischen von Chlorambucil eine der Röntgenbestrahlung vergleichbare Wirkung entfaltet, jedes Präparat getrennt jedoch eine Wirkungsspezifität aufweist.

Die cytostatische Wirksamkeit der Lost-Derivate beruht auf ihrer Fähigkeit, im biologischen Milieu als alkylierende Agentien zu wirken, d.h. durch Bildung von Carbonium-Radikalen mit dem Carboxyl-, Hydroxyl- oder Sulphydril-Gruppen der am Zellaufbau beteiligten Proteine und Fermente zu reagieren, wobei sie durch brückenartige intra- und intermolekulare Vernetzungen zur Veränderung der Viskosität des Zelleiweißes führen (HADDOW, 1954; PIROWITZ, 1957; DANNENBERG, 1963; GERHARTZ c.s., 1960 u.a.). Nach Behandlung mit einem alkylierenden Cytostaticum nimmt der Gehalt an DNS und RNS (Gallocyanin) im Zellkern ab. Die quantitative Abnahme beider Nukleinsäuren in der Einzelzelle und die Verminderung der Streubreite durch eine Reduzierung der Zellen mit hohem Nukleinsäuregehalt läßt sich bereits 24 Stunden nach der Cytostaticumgabe nachweisen und nimmt nach

60 Stunden und 18 Tagen weiter zu (MÜLLER, 1964). In dieser erst intracellulär ablaufenden Entfaltung der vollen cyto-statischen Wirksamkeit liegt der besondere Wirkungscharakter der Lost-Phosphamidester. Cytostatica wandern grundsätzlich von außen in die Zelle hinein: Ihre Konzentration ist im Plasma höher als im Kern. Die hierin begründete unterschiedliche lokale Giftigkeit innerhalb der Zelle unterscheidet den cyto-statischen Effekt gegenüber den ionisierenden Strahlen, die Kern und Plasma in gleicher Intensität treffen. Die organo-trophe Selektivität der Cytostatica wird gerade durch ihre Wirkung auf Zellplasma geklärt, das als Sitz der Differenz-ierung aufgefaßt wird (GERHARTZ, 1960).

Als gut erkennbare Merkmale dieses Eingriffes in den normalen Ablauf der Mitose sind zu nennen: das Auftreten von Chromoso-menbrüchen mit ihren Konsequenzen, dem Liegenbleiben von Chromo-somenfragmenten in der Äquatorialebene, der Entstehung von Toch-terkernen mit defizientem Chromosomensatz und von Micronuclei aus den Chromosomenfragmenten (BOLLAG, 1953). Die Eile und Ausmaß der Verminderung und Entleerung der lymphatischen Gewebe nach Applikation von Chlorambucil läßt an die Schädigung der sich gerade teilenden Zellen deuten. 6 Stunden nach Applikation von Chlorambucil kann man eine Phagozytose des Zelldetritus be-obachten, wobei es sich bereits um reife Lymphozyten handelt. Man kann 6 Stunden nach Verabreichung von Chlorambucil eine Alteration des Refraktionsindexen der peripheren Lymphozyten beobachten (ähnlich wie bei Röntgenbestrahlung nach einmaliger Dosis). Chlorambucil schädigt die Zellen besonders um den Zeit-punkt der Mitose und in der Mitose (Interphase und Mitose). Reife Lymphozyten werden ebenfalls geschädigt. Busulphan vermindert die Zahl der Mitosen, beeinträchtigt jedoch direkt nicht die Mitose selbst (ELSON c.s. 1958).

Unterbrechungen und Zellproliferationen, Veränderungen der Rei-fungszeit und beschleunigte Zellausschwemmung führen zu rhyth-misch verlaufenden Regenerationsschwankungen hemmender und sti-mulierender Art (GERHARTZ 1959 a). Den Veränderungen im peripheren Blut gehen Schädigungen des Knochenmarks voraus, wobei die ver-schiedenen hämopoetischen Systeme getrennt und unterschiedlich

reagieren. Grundsätzlich treffen die beta-Chloräthylamine vorwiegend die Lymphopoese. Sulfoxyde und Purinantagonisten die Granulopoese und Folsäureantagonisten die Erythropoese, während Polyäthylamine Granulopoese und Lymphopoese gleichermaßen hemmen. Lost-Phosphamidester zeichnen sich durch eine besondere Affinität zu den retikulären und retothelialen Hyperplasien aus (GERHARTZ 1959 a,b,c).

Von klinischer Bedeutung ist die Tatsache, daß Endoxan im Organismus eine gewisse Wirkungsspezifität entfaltet. Es zeigt - wie auch die weniger gut verträglichen Lost-Derivate - einen intensiven lymphoklastischen Effekt. Diese Wirkungsrichtung wird besonders bei krankhaft gesteigerter Lymphopoese bemerkbar (BRAUN, 1961).

Im allgemeinen werden die alkylierenden Substanzen als Ruhekerngifte bezeichnet, die bereits in der Intermitotischen Phase in den Zellstoffwechsel eingreifen. Der Angriffspunkt der Cytostatica und der Begriff der Interphase ist nicht mehr so einheitlich, wie man früher annahm. PALME und LISS (1965) hat mit Hilfe des 3-H-Thymidins die Einwirkung der Cytostatica auf die DNS-Synthese untersucht. Dabei hat sich herausgestellt, daß die S-Phase (=DNS-Synthesephase) und noch empfindlicher die G-2-Phase (=prämitotische Ruhephase) betroffen wird, wobei es zum verzögerten Eintritt der Zelle in die Mitose kommt. Die Hemmung der 3-H-Thymidin-Inkorporation geht den lichtmikroskopisch erkennbaren Veränderungen der Zelle voraus. Erst in der folgenden oder übernächsten Mitose entscheidet sich das Schicksal der betroffenen Zellen (BEGEMANN, 1955; LIBANSKÝ c.s., 1959 u.a.m.).

Manche Autoren stellen jedoch mindestens für einen Teil der betroffenen Zellen die Notwendigkeit einer vorausgegangenen Mitose für den Untergang der Zelle in Frage. Nach Befunden von GRUNDMANN (1954) an Lymphknotenpunktaten während der N-Lost-Therapie werden die Zellen entscheidend im Ruhekernstadium, also zwischen den Mitosen, geschädigt und gehen zugrunde, ohne noch in eine weitere Teilung eingetreten zu sein. Diese These konnte in einer anderen Versuchsreihe auch für die Wirkung der Röntgenstrahlen bestätigt und im einzelnen präzisiert werden.

Auch DUSTIN (1960) hat sich in dem Sinne geäußert, daß es nicht sicher sei, ob nicht auch die Lymphozyten außerhalb jeder Teilungstätigkeit und unabhängig von derselben zerstört werden können.

Fassen wir die histopathologischen Phänomene, die unter der kombinierten Behandlung (Corticoide-Cytostatika-Ionisierte Strahlung) im lymphatischen Gewebe in Erscheinung treten, zusammen, dann ergibt sich folgendes:

1. Ungeachtet der verschiedenen, bereits beschriebenen Wirkungsmechanismen, kommt es *p r i m ä r* direkt in lymphatischen Organen zur Hemmung der Lymphozytenneubildung.
2. Gleichzeitig mit dieser Erscheinung setzt, besonders unter Cortison und Strahlentherapie, eine massive Ausschwemmung der Lymphozyten durch die Lymphwege in die Blutbahn ein. Für dieses Abwandern machen wir heute eher die cyto- und histo-mechanischen Veränderungen verantwortlich, als etwa die mechanische Freilegung der abführenden Lymphwege, wie man z.B. bei der Strahlentherapie früher annahm (COTTIER 1966). Dieser Ausschwemmung folgt die manchmal verblüffend schnelle Einschmelzung der betroffenen Organe. An dieser Einschmelzung ist die zeitlich sehr rasch eingetretene Phagozytose der in den lymphatischen Organen direkt zugrunde gegangenen Lymphozyten weniger beteiligt, weil diese viel mehr Zeit in Anspruch nimmt als die Ausschwemmung.
3. Die bereits bestehenden reifen lymphatischen Zellen werden nach manchen Ansichten direkt in der ersten Generation, nach Überwiegender Meinung in der zweiten oder den weiteren Generationen Insofern beschädigt, daß sie an verschiedenen Orten, auch in der Blutbahn, zugrunde gehen. Dadurch werden sowohl der life-span, als auch der blood-span wesentlich abgekürzt. Als Zeichen dieses Unterganges können wir neben der Organeinschmelzung auch eine verschiedentlich große Reduzierung der peripheren Lymphozytenzahl wahrnehmen. Der körpereigene physiologische Lymphozytenabbaumechanismus wird durch die Therapie höchstwahrscheinlich nicht beeinträchtigt.

4. Auch nach der massivsten Bestrahlung (COTTIER, 1966), die weit eine therapeutische Dosis übersteigen würde, bleibt eine Zellrasse im lymphatischen Gewebe zurück, die die Matrix für die Erhaltung der Lymphadenose darstellt und die für die nach mehr oder weniger langer Zeit eintretende Rezidive verantwortlich ist. Darüber hinaus wird die Neubildung von pathologischen Lymphozyten aus Retikulumzellen der lymphatischen Organe für möglich gehalten (COTTIER, 1966; MORCZEK, 1966). Immerhin wird die Unterhaltung der Lymphadenose und das Neuauftreten von Zellproliferationen und Leukämie mit pathologischen Lymphozyten der zurückgebliebenen, von der Therapie nicht betroffenen Zellrasse zugeschrieben. Sie ist auch für die Ausbildung einer Therapieresistenz verantwortlich; man nimmt an, daß immer eine widerstandsfähige, resistente, durch die Behandlung unbeeinflussbare Zellrasse zurückbleibt, die durch Weitervermehrung später überwiegt (COTTIER, 1966; MORCZEK, 1966).

C. U N T E R S U C H U N G S G U T ,
A R B E I T S M E T H O D I K ,
A U S W E R T U N G .

Ausgewertet wurden 69 lymphatische Leukämien des Erwachsenen, von denen eine vollständige Obduktion mit prospektiver histologischer Untersuchung ausgeführt wurde und genaue klinische Angaben über Krankheitsdauer, Blutbildverhältnisse und die letzten peripheren Lymphozytenwerte, Sternalpunktate, Myelotomien, Resultate der histologischen Untersuchungen von Lymphknotenprobe-excisionen, Art und Dauer der Therapie und biochemische und serologische Untersuchungen vorgelegen haben.

In den verschiedenen Tabellen und ebenfalls im Text wird immer die Zahl der untersuchten Fälle angegeben, denn nicht immer sind alle 69 Fälle verwertbar. Bei 4 Fällen z.B. stand das periphere Blutbild nicht zur Verfügung, die pathologisch-anatomischen und histologischen Angaben sind trotzdem für manche unsere Auswertungen verwertbar. Bei 2 Fällen wurde die Milzexstirpation durchgeführt, so daß die histologischen Ergebnisse und Organ-gewichte von Milz zum Zeitpunkt der Obduktion fehlen.

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit Hilfe der KÖLLER'schen Tafeln (1953).

1. H i s t o l o g i s c h e E i n t e i l u n g d e s
S t ä r k e g r a d e s d e r l y m p h a t i s c h e n
I n f i l t r a t e i n d e n O r g a n e n L y m p h -
k n o t e n , L e b e r , M i l z u n d K n o c h e n -
m a r k .

Für die einzelnen untersuchten Organe wurden die Stärkegrade der leukämischen histologischen Infiltrationen wie folgt festgelegt:

a) L y m p h k n o t e n :

1 = Lymphfollikel vergrößert.

2 = Lymphfollikel vergrößert und lymphatische Pulpainfiltration. Struktur jedoch noch erkennbar.

3 = generalisierte Infiltration ohne erkennbare Struktur.

b) L e b e r :

- Periportalfelder: 1 = geringer Lymphozytenbefund
2 = mittelgradiger Lymphozytenbefund
3 = hochgradiger Lymphozytenbefund
- Sinus: 1 = geringer Lymphozytenbefund
2 = mittelgradiger Lymphozytenbefund
3 = hochgradiger Lymphozytenbefund

Bei der Leberauswertung werden Sinus und Periportalfelder getrennt beurteilt, weil wesensmäßig Unterschiede zwischen ihnen bestehen, worauf u.a. BÜNGELER (1955), KETTLER (1958), POPPER und SCHAFFNER (1961), BOCK c.s. (1959), GLOGNER (1964) besonders hingewiesen haben.

c) M i l l z :

- 1 = Follikel vergrößert,
2 = Follikel vergrößert und lymphatische Infiltration der Pulpa,
3 = hochgradige lymphatische Infiltration mit Aufhebung der Struktur.

d) K n o c h e n m a r k :

- 1 = geringe (herdförmige oder diffuse) lymphatische Infiltration,
2 = Myelopoese und lymphatische Infiltration zu gleichen Anteilen,
3 = völlige Durchsetzung des Markraumes durch Lymphozyten.

Dabei wurde die histologische Infiltration des Knochenmarks von Femur, Wirbel und Sternum untersucht; In der Mehrzahl der Fälle war der Stärkegrad der Infiltration in allen drei Knochenabschnitten gleich. In der geringen Zahl von Fällen mit unterschiedlicher Infiltration von Femur, Wirbelkörper und Sternum wurde als maßgeblich die histologische Infiltration des Femurmarks festgesetzt.

Es sei noch zu der allgemeinen Arbeitsmethodik erwähnt, daß die einzelnen Organabschnitte ohne Kenntnis der peripheren Blutzellzahl untersucht worden sind und erst nach Abschluß der Untersuchungen aller Schnitte das Ergebnis mit der terminalen Lymphozytenzahl verglichen und weiter bearbeitet wurde.

2. Graduelle Einteilung der absoluten peripheren Lymphozytenzahl:

Unter den klinischen Befunden ist von besonderer Bedeutung die Zahl der peripheren terminalen Lymphozyten (Werte der Blutbilduntersuchungen der letzten beiden Tage vor dem Tode). Dazu wurde folgende Einteilung der peripheren absoluten Lymphozytenzahlen in fünf Stärkegruppen vorgenommen: (Einteilung in Anlehnung an LENNERT, 1964).

- Gruppe I. = aleukämische Form = bis 3.000/cmm in der Peripherie
- Gruppe II. = subleukämische Form = 3.000-20.000/cmm in der Peripherie
- Gruppe III. = leukämische Form = 20.000-50.000/cmm in der Peripherie
- Gruppe IV. = leukämische Form = 50.000-200.000/cmm in der Peripherie
- Gruppe V. = leukämische Form = über 200.000/cmm in der Peripherie.

3. Organgewicht.

Als Normalgewicht betrachten wir bei der Leber 1.500 g, bei der Milz 150 g. Die Festsetzung eines Normalgewichtes der Lymphknoten ist aus technischen Gründen nicht möglich. Wir sprechen daher im weiteren von Lymphknoten-Organvergrößerungen, deren Einteilung weiter unten ausführlich beschrieben wird.

4. Begriff der Organlymphopoese.

Wie in den Ergebnissen später genauer erläutert wird, erscheint es nicht sinnvoll, aus dem Befund eines histologischen Schnittpräparates heraus auf die Höhe und das Ausmaß der lymphatischen Organinfiltration rückzuschließen. Der einzige objektive, zur Verfügung stehende Maßstab, der annähernde Rückschlüsse auf die Gesamtbeteiligung des Organes zuläßt, ist das ermittelte Organgewicht (Leber, Milz), bzw. die durchschnittliche Gesamtorgangröße (Lymphknoten). Beide zusammen können eine überschlägige Beurteilung der gesamten Lymphopoese der Organe zulassen. Wir haben das Produkt aus dem Organgewicht bzw. der Organgröße

aus dem histologisch ermittelten Stärkegrad gebildet. Der Faktor für das Organgewicht wurde nicht in Grammen eingesetzt, sondern in Form einer geometrischen Reihe auf der Basis des normalen Grundgewichtes des Organes ausgedrückt. Aus unseren Untersuchungen ergab sich, daß die Zunahme des Milzgewichtes bei den verschiedenen Leukosen so erheblich ist, daß eine wirkliche Verdoppelung des Ausgangsgewichtes und dementsprechend eine echte geometrische Reihe möglich ist. Für die Leber ist dies offenbar wegen des wesentlich höheren Anteils an Parenchym, das an einer Transformation zur leukämischen Zelle auf keinen Fall beteiligt ist, nicht möglich (DÖLLE, 1954). Es wurde deshalb hier der Weg gewählt, daß dem Grundgewicht des Organs jeweils das Doppelte an Zusatzgewicht addiert wurde, was einer geometrischen Reihe des Zusatzgewichtes auf der Basis des Normalgewichtes entspricht. Die für diese beiden Organe aufgestellten Faktoren sind im folgenden aufgeschrieben.

L e b e r :

Organgewicht:	-1.500g	-1.750g	-2.250g	-3.250g	mehr
F a k t o r :	1	2	4	8	16

M i l z :

Organgewicht:	-150g	-300g	-600g	-1.200g	-2.400g	mehr
F a k t o r :	1	2	4	8	16	32

Zur Beurteilung der Organlymphopoese wurde in jedem untersuchten Fall für Leber und Milz folgende Berechnung durchgeführt: Faktor für die histologisch ermittelte lymphatische Infiltration mal Faktor für das Organgewicht ergibt den Wert, den wir Organlymphopoese nennen.

Die Organlymphopoese des Lymphknotens errechnen wir aus der

histologischen Infiltration multipliziert mit dem entsprechenden Faktor der Organgröße. Der Organgröße wurde ein subjektiver Durchschnittswert aller im Sektionsprotokoll beschriebenen Lymphknotentumoren zugrundegelegt, wobei wir grundsätzlich folgende Größeneinteilung vornehmen:

- a) g e r i n g : erbsen-, linsen-, bohnen-, kirschkern-,
kirsch-, mandel- und haselnußgroß.
- b) m i t t e l g r o ß : taubenei-, pflaumen- und walnußgroß.
- c) s t a r k e b i s h o c h g r a d i g e V e r g r ö ß e r u n g :
apfel-, hühnerei-, faust- und kindskopfgröÙ.

Für durchschnittliche Organgröße wurden folgende Faktoren aufgestellt:

L y m p h k n o t e n :

Organgröße:	normal			
Vergrößerung:	geringe	mittelgradige		starke
Faktor:	1	2	4	8

D. E R G E B N I S S E .

1. A u s w e r t u n g k l i n i s c h e r D a t e n .

Die chronische Lymphadenose ist eine Erkrankung des Erwachsenenalters. Nach Angaben von LENNERT (1964), SHIMKIN c.s. (1953), HENNEMANN und DÖRING (1955, 1956), SCHOEN, HECKNER und MARSCH (1953), GAULD c.s. (1953), GROSS, WILDHACK und STEINER (1959) und zahlreichen weiteren Statistiken der Weltliteratur soll dieses Leiden im sechsten bis siebenten Lebensjahrzehnt am häufigsten auftreten. Unsere Berechnungen decken sich mit diesen Angaben: unser jüngster Patient war 17 Jahre alt, der älteste 84 Jahre, das Durchschnittsalter beträgt 59,8 Jahre.

1. A l t e r s v e r t e i l u n g d e r L y m p h a d e - n o s e n (z u m Z e i t p u n k t d e s A u f t r e - t e n s d e r e r s t e n S y m p t o m e u n d z u m Z e i t p u n k t d e s T o d e s) .

Beim Vergleich verschiedener Statistiken muß zwischen Mortalitätsstatistiken und solchen, die das Manifestationsalter der Erkrankung zugrunde legen (Morbiditätsstatistiken), unterschieden werden. Gerade bei den chronischen Leukämieformen können sich für die Altersverteilung bei den Morbiditätsstatistiken z.T. erhebliche Unterschiede ergeben, auf die auch manche Widersprüche in der Literatur zurückzuführen sein dürften. In den in der Literatur angeführten Arbeiten über den Morbiditätsgipfel ergab die Altersverteilung folgendes Bild:

Autor:	Altersgipfel der Morbidität:
ROSENTHAL (1954):	zwischen 50 und 60 Jahren
HEILMEYER, MÖSSNER und HESS (1959):	zwischen 50 und 60 Jahren
GLOGNER (1964):	zwischen 50 und 60 Jahren
GROSS, WILDHACK und STEINER (1958):	zwischen 50 und 60 Jahren
HAMPEL (1963):	zwischen 60 und 70 Jahren.

Dabei wird von HEILMEYER, MÖSSNER und HESS (1959) der Prozentsatz der über 50 Jahre alten erkrankten Patienten mit 72,5 %,

von CROIZAT, REVOL und RENDU (1955) mit 76 % und von HAMPEL (1963) mit 82,8 % angegeben, unsere Vergleichszahl beträgt 82,8 %. In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung von COOKE (1954) hoch interessant, der bei einem Vergleich der eigenen und anderer neuerer Statistiken mit den früher bei FORKNER (1938), WINTROBE (1951) u.a. angegebenen Zahlen feststellen konnte, daß sich das Maximum der Erkrankungsfälle bei der chronischen Lymphadenose heute um etwa 10 Jahre zu den höheren Altersstufen hin verschoben hat. Ein weiterer Grund für das relativ häufigere Auftreten der Lymphadenosen über das 70. Lebensjahr hinaus liegt in der allgemein höheren Lebenserwartung der Gesamtpopulation in den zivilisierten Ländern. Dieser Trend wird sich erwartungsgemäß auch in den nächsten Jahren bemerkbar machen.

Der Morbiditätsgipfel unseres Untersuchungsgutes liegt in Übereinstimmung mit den obigen Literaturangaben zwischen dem 5. und 6. Lebensjahrzehnt. Eine genaue Aufteilung ergibt Tabelle 1. und Abbildung 2.:

Alters- gruppe:	Zahl der Fälle:	% der Fälle:
11-20	2	3,1
21-30	1	1,5
31-40	4	6,3
41-50	4	6,3
51-60	27	42,2
61-70	17	26,6
71-80	8	12,5
81-90	1	1,5
	64	

(Bei 5 Patienten ließ sich zeitlich das erste Auftreten der Symptome nicht mit Sicherheit bestimmen).

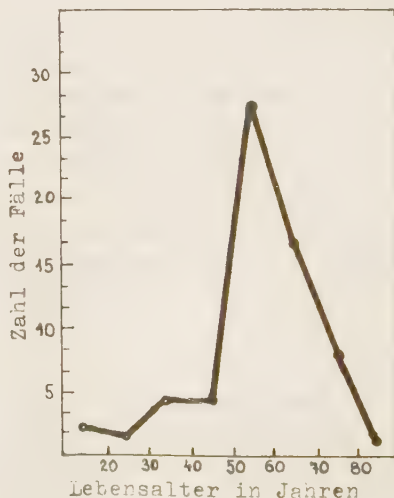


Tabelle 1. Altersverteilung der Lymphadenosekranken zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome.

Abbildung 2. Graphische Darstellung der Tabelle 1.

In den in der Literatur aufgeführten Arbeiten über den Mortalitätsgipfel ergab die Altersverteilung folgendes Bild:

Autor:	Altersgipfel der Mortalität:
LENNERT (1964):	zwischen 60 und 70 Jahren.
GLOGNER (1964):	zwischen 60 und 70 Jahren.
HAMPEL (1963):	zwischen 60 und 70 Jahren.
ZANATY (1935):	zwischen 50 und 60 Jahren.

Am Beispiel der beiden letztgenannten Autoren kann man auch für die Mortalitätsstatistiken die bereits zitierten Beobachtungen von COOK (1954) nachweisen, nämlich, daß sich auch das Maximum der Todesfälle bei der chronischen Lymphadenose heute um etwa 10 Jahre zu den höheren Altersstufen hin verschoben hat.

Der Altersgipfel der Mortalität unseres Untersuchungsgutes liegt zwischen 60 und 70 Jahren. Eine genaue Aufteilung ergibt Tabelle 2. und Abbildung 3.:

Alters- gruppe:	Zahl der Fälle:	% der Fälle:
11-20	2	2,9
21-30	1	1,5
31-40	0	0
41-50	6	8,7
51-60	16	23,2
61-70	31	44,9
71-80	9	13,0
81-90	4	5,8
	69	

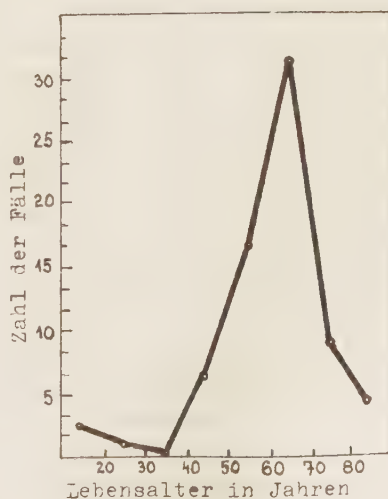


Tabelle 2. Altersverteilung der Lymphadenosekranken zum Zeitpunkt des Todes.

Abbildung 3. Graphische Darstellung der Tabelle 2.

2. Lebenserwartung der Lymphadenosekranken.

Die Lebenserwartung der an Lymphadenose erkrankten Patienten soll nach Angaben von LINKE und ULMER (1953) wesentlich günstiger sein als bei anderen Leukämien; diese Autoren geben als Durchschnittszahlen 27 - 52 Monate an, sie haben jedoch auch Verläufe von 10 und mehr Jahren beobachtet. Der Häufigkeitsgipfel bei unseren Untersuchungen liegt zwischen 1 - 2 Jahren, sinkt dann ständig ab, die längst beobachtete Verlaufsdauer beträgt 14 Jahre, die kürzeste 2 Monate; die durchschnittliche Lebenserwartung beträgt bei unseren Fällen 34 Monate (Abbildung 4).



Abbildung 4. Graphische Darstellung der Verteilung von Krankheitsdauer bei 62 Fällen von Lymphadenosen. (Bei 7 Patienten ließ sich die Krankheitsdauer nicht feststellen).

Die mittlere Überlebenszeit schwankt bei unbehandelten wie behandelten Patienten den Angaben der Literatur nach zwischen 3 - 5 Jahren (MINOT u. ISAACS, 1924; SCOTT, 1957 a, b; LAWRENCE c.s., 1949; STURGIS, 1955; OBRECHT, 1961). Überlebenszeiten

von 8 Jahren und mehr sind nicht selten. Die längste bisher veröffentlichte betrug 35 Jahre ØDEGAARD, 1955). HEILMEYER, MÖSSNER und HESS (1959) haben in ihrer Gruppe von 160 Lymphadenosen die Mindestdauer mit 3 - 6 Monaten, die Höchstdauer in 2 Fällen mit 14 Jahren und die durchschnittliche Überlebenszeit mit 46,6 Monaten festgesetzt. Dabei ist jedoch zu erwähnen, daß bei den bereits verstorbenen Patienten dieser Gruppe die durchschnittliche Überlebenszeit bei Männern lediglich 42 Monate, bei Frauen 37,6 Monate betrug. Zu ähnlichen Ergebnissen sind CROIZAT, REVOL und RENDU (1955) gekommen, die eine durchschnittliche Überlebenszeit von 32,5 Monaten, bei den 69 % von ihrem Krankengut verstorbenen Patienten sogar nur 24 Monate festgestellt haben. LAWRENCE c.s. (1949) errechneten eine durchschnittliche Lebenserwartung bei den mit P-32 behandelten an Lymphadenose leidenden Patienten mit 60 Monaten. VOGT (1949) gibt bei 65 Patienten der Tübinger Klinik der Jahre 1905 - 1934 eine Erhöhung der durchschnittlichen Krankheitsdauer von 27 Monaten im J. 1905 durch Besserung der Strahlentechnik auf 36,2 im J. 1935 an.

Die Überlebenszeit vor Beginn der modernen Therapie wurde im J. 1938 von LEAVEL (1938) für die chronische Lymphadenose im Durchschnitt mit 3,6 Jahren angegeben. Wie die Angaben schwanken, kann man besonders aus amerikanischen Angaben, die teilweise großes Untersuchungsgut darstellen, sehen. So hat TIVEY (1954) bei 685 Lymphadenosen der Jahre 1925 - 1951 die durchschnittliche Überlebenszeit (seit Auftreten der ersten Symptome) mit Hilfe der statistischen Analyse der "größten Wahrscheinlichkeit" mit 2,77 Jahren berechnet. Mit derselben Methode hat OSGOOD (1955) bei seinen 102 mit Ganzkörperbestrahlung behandelten Patienten 5,16 Jahre ausgerechnet. GREEN und DIXON (1965) haben bei ihren 125 verschiedentlich behandelten Patienten mit Hilfe von "actuarial method" in Kombination mit modifizierter statistischer Analyse der "größten Wahrscheinlichkeit" die durchschnittliche Überlebensdauer mit 48 Monaten (4 Jahren) berechnet. Die letztgenannten Verfasser behaupten nämlich mit Recht, daß die Berechnung der durchschnittlichen Überlebenszeit nicht mit dem arithmetischen Mittelwert

erfolgen darf, weil es sich in diesem Falle kaum um eine normale Distribution (nach Gauss) handle.

Man kann also mit LENNERT (1965) und OBRECHT (1961) zusammenfassen, daß die Berechnung der Krankheitsdauer bei chronischen Lymphadenosen ein fragwürdiges Unterfangen sei. Der Krankheitsbeginn kann sich lange dem subjektiven und objektiven Nachweis entziehen, ihn genau zu bestimmen gelingt lediglich in den seltensten Fällen. Den Intervall zwischen Auftreten der ersten Symptome und der ersten stationären Behandlung haben HEILMEYER, MÜSSNER und HESS (1959) auf 11,3 Monate, MOFFIT und LAWRENCE (1949) auf 9 Monate festgesetzt. WINTROBE und HASENBUSH (1939) schätzten diesen Intervall sogar mit 1,5 - 2,5 Jahren. Darin liegt der Hauptgrund des grossen Schwankens der Angaben bei verschiedenen Autoren.

3. V e r g l e i c h z w i s c h e n K r a n k h e i t s - v e r l a u f s d a u e r u n d t e r m i n a l e r p e r i p h e r e r a b s o l u t e r L y m p h o - z y t e n z a h l .

Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und der peripheren Lymphozytenzahl. Weiterhin besteht kein Zusammenhang zwischen Stärkegrad der histologischen Organinfiltration sowie den Organgewichten bzw. der Organgröße und der Krankheitsdauer (Tabelle 3). (Siehe S. 63).

4. G e s c h l e c h t s v e r t e i l u n g d e r L y m p h a d e n o s e k r a n k e n .

Das Verhältnis von erkrankten Männern zu erkrankten Frauen beträgt in unserem Untersuchungsgut $49 : 20 = 2,5 : 1$, wodurch die Literaturangaben bestätigt werden können, nach denen Männer zwei bis dreimal so häufig befallen werden als Frauen:

Autor:	Zeit- abschnitt:	Zahl der Fälle:	Verhältnis Männer:Frauen
MINOT und ISAACS (1924)	1923	92	2,5 : 1
ZANATY (1935)	1924 - 1935	78	6 : 1
SHIMKIN c.s. (1953)	1913 - 1947	137	2,5 : 1
WARD (1917)	1917	84	2,4 : 1
RUBINFELD und SCOTT (1941)	1940	58	6 : 1
ROSENTHAL und HARRIS (1955)	1919 - 1934	104	2,2 : 1
FRIEDMANN und MEYER (1945)	1939 - 1941	46	2 : 1
LEAVELL (1938)	1917 - 1936	49	2,6 : 1
GUNZ und HOUGH (1956)	1950 - 1954	80	1,8 : 1
LENNERT (1964)		169	2,5 : 1
HEILMEYER, MÜSSNER und HESS (1959)	1945 - 1957	160	3,6 : 1
HAMPEL (1963)	1950 - 1961	204	1,6 : 1

Siehe auch die umfangreiche Übersicht bei HARWETH, SCHMITT und OBRECHT (1963).

Krankh.- dauer(J).	1	2	3	4	5	6	7	14	
periph. Ly-cyten (10 ³)	68	63	51	111	91	127	34	41	
Gewicht bzw. Größefaktor	Leber (g)	2.097	2.108	2.086	2.113	2.295	1.910	2.280	3.000
	Milz (g)	613	886	600	972	1.143	660	878	2.520
	Lymph- knoten	2,0	1,8	1,8	1,8	2,3	2,0	2,0	3,0
Histol. Organfiltr.	Leber	1,8	1,6	1,9	1,7	2,0	1,3	1,2	3,0
	Milz	2,1	2,5	2,6	2,4	2,5	2,0	1,8	2,0
	Lymph- knoten	2,3	2,8	2,7	2,8	2,8	2,7	3,0	3,0
	Knochen- mark	1,7	2,1	2,3	2,3	2,3	2,0	2,0	2,0

Tabelle 3. Siehe Text S. 62.

II. Auswertung pathologisch - anatomischer Daten.

1. Lymphadenose und Leberzirrhosen.

Die Angaben in der Literatur über Leberzirrhosen bei Lymphadenosen als Komplikation oder zweite Krankheit sind recht spärlich. Wir möchten uns dieser Frage deswegen zuwenden weil die cytostatische Behandlung die Leber schwächen könnte. Es ist bekannt, daß manche Cytostatika (Endoxan) erst in der Leber durch Oxydation in den Lebermikrosomen (also nicht durch Hydrolyse durch Phosphatasen-Phosamidasen, wie man früher vermutete) zur wirksamen Form umgewandelt werden (BROCK und HÖRST, 1963). Dabei kann der Zustand und im Falle der Leberzirrhosen auch die Menge des physiologisch aktiven Leberparenchyms bei der Entscheidung und Dosierung der cytostatischen Therapie für den Kliniker nicht ohne Interesse bleiben.

Bei unseren 69 Lymphadenosen konnten wir aufgrund der Sektion sowohl makroskopisch wie auch histologisch in 6 Fällen, d.h. in 8,7 % eine Leberzirrhose diagnostizieren. Davon sind 2 klinisch und 4 erst bei Sektion festgestellt worden. Lediglich bei einem einzigen Fall konnte man aufgrund der Vorgeschichte die bestehende Leberzirrhose als posthepatitisch entstandene bezeichnen, dieser Patient ist im Coma hepaticum ad exitum gekommen.

Nach W. FISCHER (1952/53, 1953) finden sich im allgemeinen Sektionsmaterial in Europa 1,5 bis 4 % Leberzirrhosen, nach RÜSSELE (1930) in Deutschland etwa 1 bis 1,8 %, nach LANGER und HONUS (1954) in Düsseldorf 2,53 %, nach ASKANAZY (1929) in Genf bis 4 %; TAROCCHI (1951) gibt für Florenz 1,8 % und AJELLO und GIAMPALMO (1954) 2,3 bis 2,9 % für Genua an.

Eine Zunahme der Leberzirrhosen seit 1933, besonders aber nach dem zweiten Weltkrieg ist erwiesen (LANGER u. HONUS, 1954; LUNZENAUER, 1956; NUNES, 1951, 1953; AMANO, 1953); sie wird vorwiegend auf die Häufung der Virushepatitis bezogen. Dagegen denken AJELLO und GIAMPALMO (1954) an Auswirkung der Mangelernährung und des Alkoholismus. KETTLER und CEBULA (1957) haben

am Material des Charité-Institutes in Berlin die Frage der Vermehrung der Leberzirrhosen überprüft und sind zu folgendem Ergebnis gekommen: die Leberzirrhosen haben in den Jahren 1945 bis 1954 (2,85 %) gegenüber denen von 1935 bis 1944 (1,74 %) statistisch signifikant zugenommen.

Wollen wir nun diese Literaturangaben zum Vergleich mit der von uns ermittelten Prozentzahl der Leberzirrhosen bei Lymphadenosen heranziehen, dann sieht man einen mehr als dreimal so hohen Wert bei Lymphadenosen als im allgemeinen Sektionsgut. Dies könnte also eine klare statistische Signifikanz bedeuten. Wir wollen jedoch diese Angabe etwas vorsichtiger beurteilen und zwar aus folgenden Gründen: erstens einmal belastet eine Gruppierung von einem allgemeinen Untersuchungsgut - in unserem Falle eine Gruppe von 69 Lymphadenosen - den ermittelten Unterschied mit einem statistischen Fehler der Auslese (Selektion). Zum anderen deckt sich im Falle der Leberzirrhosen und der Lymphadenosen der Gipfel des Auftretens in ziemlich breitem Bande mit demjenigen des Lebensalters. Nach HALL c.s. (1953) kommen 49 % der Leberzirrhosen zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr vor. Gipfel der Todesfälle fällt nach PIRQUET (1929), LANGER und HONUS (1954) in das 55. Lebensjahr ein (vergleiche bei AMBS (1961) denselben Gipfel - 55. Lebensjahr für Lymphadenose!). Von 270 von KETTLER und CEBULA (1957) veröffentlichten Patienten mit Leberzirrhose waren 17 % unter 45 Jahren, 58 % zwischen 45 und 65 Jahren und 25 % über 65 Jahre alt.

Trotz dieser Einwände ist der Anteil an Leberzirrhosen bei unseren Lymphadenosen so hoch, daß wir doch bestimmte Zusammenhänge zwischen beiden Erkrankungen als Arbeitshypothese diskutieren. Das Zusammentreffen von Leberzirrhose und Leukämie ist schon früher (MOSSE bei chron. lymph. Leukämie zit. bei KETTLER, 1958 und bei Polyzythämie, 1907) behauptet worden (metalympmische Leberzirrhose). Auch RÖSSLE (1930, S. 483) hält direkte Beziehungen zwischen einer von ihm beobachteten "eigenartigen" Leberzirrhose und gleichzeitiger chronischer myeloischer Leukämie (78 jähr. Mann) für möglich. COLSKY, GREENSPAN und WARREN (1955) sahen bei 5 Kindern (3 bis 5 Jahre) mit akuter lymphat-

ischer Leukämie nach Behandlung mit Aminopterin eine ausge-
dehnte (z.T. autopsisch bestätigte) Leber-"Fibrose" auftre-
ten. DALGAARD und KAAS (1955) berichten von kongenitaler Leu-
kämie bei Leberzirrhose mit schwerem Ikterus bei einem 37
Tage alten Knaben. PRINZ (1951) hat sogar den vermutlichen
Mechanismus der formalen Pathogenese des Leberzirrhose-
ähnlichen Bildes besonders bei behandelten Leukämien beschrie-
ben. Leukämische Infiltrate der periportaln Felder können,
besonders wenn sie stark ausgeprägt sind, zerstörend auf die
Leberläppchen übergreifen. Dabei kommt es zur Aufsplitterung
des Gitterfaserhäutchens zwischen Leberzellen und Kapillaren.
Bei Schwund der Infiltrate kann die entstandene Zuwachszone
des periportaln Feldes kollagenisiert werden. Die Vorausset-
zungen dazu werden besonders bei cytostatisch behandelten
Leukämien, bei denen mehrere Remissionen zu erwarten sind
und die längere Zeit am Leben erhalten werden, gegeben
(PRINZ, 1951).

In einer zweiten Hinsicht bietet jedoch die Untersuchung der
Lymphadenosen Unterlagen zur Diskussion über Ätiologie der
Leberzirrhose. Wir meinen damit die umstrittene Frage der
Einwirkung einer Hämolyse und Hämösiderose auf die Entstehung
der Leberzirrhose.

Auch außerhalb der fetalen Erythroblastose kann Hämolyse zu
Leberzellschäden und in chronischen Fällen sogar zu Fibrosen
bzw. seltenen Zirrhosen führen. RÖSSLE (1930, S. 410) hat
jedoch gegen eine einfache Auffassung dieser Zusammenhänge
kritische Einwände erhoben und behauptet, daß "reine Blut-
zerstörung" keinerlei zirrhotische Veränderungen der Leber
auszulösen pflegt; es müßten noch direkte Schädigungen
hinzukommen. In unserem Untersuchungsgut bestand unter den
69 Lymphadenosen 5 mal, d.h. bei 7,4%, eine autoimmunhämoly-
tische Anämie (symptomatische erworbene hämolytische Anämie),
wobei als Bewertungsgrundlage die Kriterien von KYLE c.s.
(1959) herangezogen wurden. HAMPEL (1963) gibt diesen Anteil

In seinem Untersuchungsgut mit 5,2% an, bei DAMESHEK-GUNZ (1958), SEAMAN c.s. (1958) ROSENTHAL c.s. (1955), HENNEMANN und DÖRING (1955/56), BEICKERT (1959), HAYHOE (1960), OSGOOD (1961) u.a. bewegt sich diese Rate zwischen 10-20%. Neben diesen 5 Patienten mit autoimmunhämolytischer Anämie konnten wir weitere 9 Patienten mit den Zeichen einer Hämolyse aussuchen, so daß insgesamt bei 14 Patienten, d.h. in 20,3%, eine Hämolyse bestand.

Über die Beziehungen zwischen Bluttransfusion, Häm siderose und Zirrhose haben sich MUIRHEAD, CRASS, JONES und HILL (1949) sowie COTTIER (1952) kritisch geäußert. Im angloamerikanischen Schrifttum neigt man mehr der Auffassung zu, ein übermäßig hohes Angebot könne zur Hämochromatose führen. Man rechnet also die bekannte schwere Häm siderose bei Ernährungsschäden (GILLMAN c.s., 1944, 1945 a,b, 1947 a,b,c) nach Bluttransfusionen ("exogene Hämochromatose": SCHWARTZ und BLUMENTHAL, 1948, dagegen COTTIER, 1952) und bei manchen hämolytischen Anämien hierzu. KETTLER (1958) schließt sich jedoch der Meinung von FEDER, GITMAN und HOFFMAN (1950), von WENDEROTH (1950) sowie den aus Tierversuchen von ROUS und OLIVIER (1918), ferner MUIR und DUNN (1914, 1915) gezogenen Folgerung an, daß eine solche Häm siderose keinesfalls ohne weiteres als Hämochromatose deklariert werden darf, selbst wenn sie einigermaßen schwer ist.

In unserer Gruppe von 59 Lymphadenosen konnten wir histologisch in der Leber in 17 Fällen, d.h. in 24,6%, eine Häm siderose nachweisen.

Mit der möglichen Einwirkung der cytostatische Therapie auf die Entstehung einer Leberzirrhose bei Leukämien hat sich STAEUBER (1961) befaßt. Unter 82 Lymphadenosen hat er 2 Leberzirrhosen gefunden (2,2 %) und unter insgesamt 291 Hämoblastosen 3 (1 %) Leberzirrhosen. Von diesen 3 Fällen wurde lediglich 1 Patient cytostatisch behandelt. Unter 15 % aller Fälle

von Ikterus konnte derselbe Verfasser 2,4 % auf die toxische Wirkung der Cytostatika beziehen.

Das gemeinsame Auftreten der bereits beschriebenen Phänomene bei unseren 6 Patienten mit Lymphadenose und Zirrhose ist in der folgenden Übersicht (Tabelle 4) zusammengestellt:

Sekt. Nr.	Al- ter	Krankh.- dauer Jahr	Zweite Krankh. Lymphad.	Autoimm. hämolyt. anämie	Hämol. Syn- drom	Hämo- side- rose	Cyto- stat.	Glisson- Felger Infiltr.
804/59	55	2	---	---	---	--	+	+
910/59	67	6	---	---	---	--	+	+
8-/61	70	1	Lagen u. Rekt. Kerz.	---	---	--	+	++
272/62	81	1	Diab. mellit.	---	---	--	+	++
17/62	75	5	---	---	+	+	+	++
69/66	63	1,5	Atiol: post- hepat. Leber- zirrh.	---	+	+++	+	+

Tabelle 4. Siehe Text.

Zusammenfassend möchten wir uns den vorsichtigen Ansichten der aufgeführten Literatur anschließen, daß nämlich ein isoliertes Phänomen an und für sich allein in keinem kausalen Zusammenhang mit der Entstehung der Leberzirrhose bei Lymphadenose steht. Bei der Betrachtung der vermutlichen Zusammenhänge zwischen Lymphadenose und Leberzirrhose wird eine Abgrenzung von Zirrhosen einer anderen Ätiologie, besonders nach interkurrenten, evtl. anikterischen, inapparenten Hepatitiden immer schwierig sein (siehe auch BOCK, GROSS, LAMBERS und WULF, 1959).

Durch die neuen Vergleichsstudien von MEISTER (1967) konnten im Sektionsgut der Münchener Pathologie mindestens die sonst üblichen groben Fehler der statistischen Angaben über die Häufigkeit von Leberzirrhosen, an die u.a. ZSCHÖCH am Leipziger Sektionsgut (1964) hingewiesen hatte, vermieden werden. Auf die Frage einer Syntropie von Leberzirrhosen und Lymphadenosen soll in einer anderen Arbeit eingegangen werden.

2. L y m p h a d e n o s e u n d K a r z i n o m .

In etwa 1 % (VIDEBAECK, 1947), 10 % (MÖSCHLIN und ROHR, 1939), 9 % (WALTHER, 1951) bzw. 13 % (ENGELBRETH-HOLM, 1939) der Leukämie-Fälle beobachteten die genannten Autoren ein Zusammentreffen der Leukämie mit dem Karzinom. GLOGNER (1964) hat in seinem Untersuchungsgut aus den J. 1940-61 das gemeinsame Auftreten von bösartigen Tumoren mit Leukämie in 2,8 % gefunden. Das hohe Erkrankungsalter und die relativ lange Lebenserwartung machen ein Zusammentreffen mit anderen Erkrankungen bei den chronischen Lymphadenosen häufiger als bei anderen Formen von Leukosen.

GROSS, WILDHACK und STEINER (1958) haben sich im allgemeinen sehr skeptisch über eine positive Syntropie (Häufung zusätz-

licher Erkrankungen) gegenüber der gleichalterigen Bevölkerung bei Lymphadenosen geäußert. Sie haben als bösartige Tumoren lediglich epitheliale Geschwülste ausgewertet. So haben sie bei 255 Fällen von Lymphadenosen in 2,5 % Karzinome feststellen können. REVOL c.s. (1954) bei 2 %, HAUSMANN (1958) bei 5 %, MOERTEL und HAGEDORN (1957) bei 2,4 % für alle Leukosen, wobei die Lymphadenosen im Verhältnis 3 : 1 überwogen. Daraus ergibt sich eine recht gute Übereinstimmung zwischen deutschen, französischen und amerikanischen Statistiken. Als aus diesen Serien herausfallend muß eine Mitteilung von BERESFORD (1952) mit 20 malignen Tumoren unter 106 chronischen Lymphadenosen angesehen werden.

In unserem Untersuchungsgut haben wir unter 69 Lymphadenosen 6 Karzinome, d.h. 8,7 % festgestellt. Davon waren 3 Karzinome des gastrointestinalen Traktes (Magen, Darm, Rektum), 2 bronchogene Karzinome und ein Prostatakrebs. Von diesen 6 Krebserkrankungen wurden klinisch 3 Fälle diagnostiziert und 3 Fälle wurden erst bei der Sektion entdeckt. Daraus ergibt sich die von uns bereits erwähnte Notwendigkeit beim Vergleich mit den Literaturangaben die Sektionsstatistiken von den klinischen oder gemischten Statistiken streng zu unterscheiden.

Vergleichen wir nun diese unseren sowie die obigen Literaturangaben mit dem Anteil der Todesfälle an bösartigen Tumoren bei der Gesamtbevölkerung, dann ergibt sich folgendes Bild: Den Angaben des Statistischen Bundesamtes nach sterben etwa 0,2 % der Einwohner Deutschlands im Alter zwischen 45-65 Jahren an Tumorleiden. Die Verteilung dem Alter nach ergibt sich nach Schätzung von STEINER (zit. bei GROSS, 1958) folgendermaßen: bis 40 J. : 0,1 %, bis 60 J. : 0,3 %, bis 70 J. : 0,6 %, bis 80 J. : 1,6 %. Ob die daraus abzuleitende mehrfach höhere Karzinomrate der chronischen Lymphadenose auf einer echten Syntropie beruht, vermögen wir im Einklang mit den Ansichten von GROSS, WILDHACK und STEINER (1958) nicht zu entscheiden. VIDEBAECK (1947) nahm unter Zusammenfassung der bis 1947 erreichbaren Literatur ein "mehr als zufälliges" Zusammentreffen

an. MOERTEL und HAGEDORN (1957) schlossen ihre Übersicht mit der bezeichnenden Feststellung, daß Karzinome bei Leukosen "gleich häufig oder vielleicht häufiger" vorkämen als bei den entsprechenden Altersgruppen der Durchschnittsbevölkerung. BÜNGELER (1955) meint, daß es sich "offenbar um ein zufälliges Zusammentreffen" handelt und lehnt sich dabei auch an die Angaben von MEYER-LAAK (1951), PENZOLD (1937), REISS und KONHEIM (1947) u.a. an. In diesem Zusammenhang sind jedoch nicht ohne Interesse die Ergebnisse von STECHER (1954/55). Dieser Verfasser konnte nämlich in seiner ziemlich großen Statistik das familiäre Auftreten von Leukosen in 6 %, der Karzinome bei Leukämikern dagegen in 13 % feststellen.

AMBS (1961) - in Berufung an die Angaben von LAWRENCE und DONALD (1959) - will das häufigere Auftreten der Neoplasien bei Myelosen und Lymphadenosen und nach SCHWARTZ c.s. (1950) auch bei Polycythaemia vera im Zusammenhang mit der Strahlentherapie sehen. Diesen Angaben nach sollten fast alle diese betroffenen Patienten Strahlentherapie durchgemacht haben. (Vergl. auch BEGEMANN, 1957). Unsere Ermittlungen können jedoch diese Zusammenhänge nicht bestätigen. Von unseren 6 an Lymphadenose und Karzinom erkrankten Patienten waren 5 überhaupt nicht strahlentherapiert worden. Bei einem einzigen Patienten wurde drei Jahre nacheinander wegen Lymphadenose der Unterbauch intensiv bestrahlt, ein Jahr später entdeckten wir bei der Sektion ein Bronchialkarzinom.

111. Makroskopische Befunde.

Zunächst wenden wir uns den makroskopischen Befunden zu, weil sie gleichermaßen für die klinische Untersuchung wichtig und bei den Obduktionen eindrucksvoll sind.

Für einen objektiven Vergleich vieler Fälle sind Form und Größe weniger geeignet, während das Gewicht einen besseren Wert ergibt.

1. Prozentuelle Verteilung der verschiedenen Organgewichte von Leber und Milz und der Größe der Lymphknoten unter 69 Lymphadenosen:

Wir finden ein Lebergewicht bis 1.500 g in 19,4 %, bis 1.750 g in 13,4 %, bis 2.250 g in 34,3 %, bis 3.250 g in 29,9 % und über 3.250 g in 3 % der Fälle.

Ein Milzgewicht bis 150 g finden wir bei 9 %, bis 300 g in 11,9 %, bis 600 g in 29,9 %, bis 1.200 g in 32 %, bis 2.400 g in 13,4 % und über 2.400 g in 3 % der Fälle.

Keine Lymphknotenvergrößerung finden wir in 3 %, eine geringe in 34,3 %, eine mittelgradige in 37,3 % und eine starke (hochgradige) Lymphknotenvergrößerung finden wir in 25,4 % der Fälle. Übersicht siehe Tabelle 5, 6 und 7.

Lebergewicht (g)	-1.500	-1.750	-2.250	-3.250	über 3.250
Prozentsatz der Fälle	19,4	13,4	34,3	29,9	3,0

Tabelle 5. Prozentuale Verteilung des Lebergewichtes.

Milzgewicht (g)	-150	-300	-600	-1.200	-2.400	über 2.400
Prozentsatz der Fälle	9,0	11,9	29,9	32,8	13,4	3,0

Tabelle 6. Prozentuale Verteilung des Milzgewichtes.

Lymphknoten- vergrößerung	keine	geringe	mittel- gradige	starke
Prozentsatz der Fälle	3,0%	34,3%	37,3%	25,4%

Tabelle 7. Prozentuale Verteilung der Lymphknotenver-
größerung.

Der prozentuale Anteil der weiteren makroskopisch sichtbaren
Infiltration von Organen sieht folgendermaßen aus:

O r g a n :

Makroskopisch sichtbare leu-
kämische Infiltration (Sektions-
befund) im Prozentsatz der Fälle:

Knochenmark	60,0 %	
Tonsillen, Waldeyer'sche		
Rachenring, Zungenwurzel	36,9 %	
Niere	16,9 %	
Colon und Rektum	7,7 %	
Magen und Duodenum	6,1 %	
Dünndarm	4,6 %	Gastrointest.
Pharynx und Oesophagus	3,0 %	Trakt insgesamt:
Mesenterium	3,0 %	18,4 %
Haut	3,0 %	
Speichel- und Tränendrüsen	1,5 %	
Pancreas	1,5 %	
Trachea-Larynx-Bronchien	1,5 %	
Hoden	1,5 %	
Urether	1,5 %	
Harnblase	1,5 %	
Myocard	1,5 %	
Pleura	1,5 %	
Zwerchfell	1,5 %	
Omentum	1,5 %	

2. Vergleich der Organgewichte von Leber und Milz sowie der Lymphknotengröße mit den absoluten peripheren Lymphozytenwerten:

Wir gliedern, wie im Kapitel über die Arbeitsmethodik beschrieben, die peripheren Lymphocytenzahlen der beiden letzten Tage vor dem Tod in fünf verschiedene Stärkegruppen. Die in der Tabelle 8 dargestellten Werte zeigen, daß im Gegensatz zu Vergleichsuntersuchungen an myeloischen Leukämien (GEORGI u.s. 1966, 1970) bei Lymphadenosen die Organgewichte von Leber und Milz parallel und symmetrisch zu peripheren Lymphocytenzahlen ansteigen.

Bei der Lymphknotengröße läßt sich in ähnlicher Weise wie bei den Organgewichten von Leber und Milz ein symmetrischer Anstieg des durchschnittlichen Organgrößenfaktors zur peripheren Lymphocytenzahl nachweisen (Tabelle 9).

Gruppe:	I.	II.	III.	IV.	V.
periph. Lymphocyten- zahl:	3.000	3.000- 20.000	20.000- 50.000	50.000- 200.000	über 200.000
Durchschnittl. Leber- gewicht (g)	1.783	2.050	1.905	2.137	2.898
Durchschnittl. Milz- gewicht (g)	290	650	389	1.006	1.132

Tabelle 8. Das durchschnittliche Gewicht von Leber und Milz und seine Beziehung zur Höhe der absoluten peripheren Lymphocytenzahl.

Gruppe:	I.	II.	III.	IV.	V.
periph. Lymphocyten- zahl:	3.000 -3.000	3.000- 20.000	20.000- 50.000	50.000- 200.000	über 200.000
Durchschnittl. Lymphknoten- größenfaktor (F = 1 - 8)	3,75	4,2	4,2	4,1	6

Tabelle 9. Der durchschnittliche Größenfaktor des Lymphknotens und seine Beziehung zur Höhe der absoluten peripheren Lymphozytenzahl.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß eine gleichmäßige Beziehung zwischen der terminalen absoluten peripheren Lymphozytenzahl und dem Gewicht von Leber und Milz sowie der Größe der Lymphknoten besteht.

3. Vergleich der Abhängigkeit der mengenmäßig befallenen übrigen Organe von der peripheren Lymphozytenzahl:
(Tabelle 10).

Bei der Untersuchung, ob die Zahl der lymphatisch infiltrierten Organe (außer Leber, Milz und Lymphknoten) in Abhängigkeit von der peripheren absoluten Lymphozytenzahl steht, können wir feststellen, daß ein symmetrischer Anstieg der Zahl der befallenen Organe parallel zur Lymphozytenzahl besteht. Dies bedeutet, daß die Ausbreitung der lymphatischen Organinfiltration einen Gradmesser der peripheren Lymphozytenzahl darstellen kann. Daraus ergibt sich, daß bei der Behandlung von Lymphadenosen die Höhe der peripheren Lymphozytenzahl u.U. eine bedeutendere Rolle zufällt, als bislang angenommen wird. (Siehe auch weitere Kapitel und "Diskussion").

Als Ergänzung und weitere Stütze für die bereits angestellten Ermittlungen vergleichen wir in der folgenden Tabelle (Nr. 10) neben dem beschriebenen makroskopischen auch den mikroskopisch ermittelten Anteil der leukämisch betroffenen Organe, der noch signifikanter und anschaulicher mit der peripheren Lymphozytenzahl ansteigt.

Gruppen: (periphere Lymphozytenzahl nach)	Anteil der betroffenen Organe (%)	
	makroskopisch	mikroskopisch
Gruppe I. (1.000-5.000)	1,1	1,1
Gruppe II. (5.000-20.000)	1,6	1,6
Gruppe III. (20.000-50.000)	2,1	2,1
Gruppe IV. (50.000-100.000)	2,6	2,6
Gruppe V. (100.000-200.000)	3,1	3,1

Tabelle 10. Der Vergleich der Abhängigkeit der mengenmäßig betroffenen Organe von der peripheren Lymphozytenzahl.

I V . M i k r o s k o p i s c h e B e f u n d e .

1. Mikroskopische Infiltration des Knochenmarks und ihre Beziehung zu den terminalen klinischen Blutbildwerten.

Entsprechend der obigen Einteilung der lymphatischen Knochenmarksinfiltration in drei verschiedene Stärkegruppen haben wir die Abhängigkeit der Knochenmarksinfiltration von der terminalen absoluten peripheren Lymphozytenzahl untersucht. Dabei

finden wir trotz einer erheblichen Abweichung von Einzelfällen bei der Berechnung der Durchschnittswerte ein paralleles Verhalten von lymphatischer Knochenmarksinfiltration und der peripheren Lymphozytenzahl, wie Tabelle 11 zeigt:

Gruppe:	I.	II.	III.	IV.	V.
Durchschnittl. lymphat. Knochenmarksinfiltration:	1,9	1,9	2,0	2,2	2,7

Tabelle 11. Durchschnittswerte der histologischen lymphatischen Infiltration des Knochenmarks im Vergleich mit der peripheren Lymphozytenzahl.

Bei der Aufteilung in unsere 5 verschiedenen Lymphozytengruppen sehen wir ein symetrisches Ansteigen der Knochenmarksinfiltration parallel zur Lymphozytenzahl. Dieses Ergebnis, das unserer Meinung nach von den Klinikern auf Grund der unzulänglichen Sternalpunktatsergebnisse bisher viel zu wenig berücksichtigt wurde, schafft den Boden für die Erklärung einer Reihe von Blutveränderungen.

So finden wir bei einem Vergleich der durchschnittlichen peripheren Erythrozytenzahl, des durchschnittlichen Hämoglobingehaltes sowie der durchschnittlichen peripheren Thrombozyten- und Granulozytenzahl mit der Zunahme der histologischen lymphatischen Knochenmarksinfiltration eine kontinuierliche Abnahme der Blutbildwerte, wie Tabelle 12 zeigt.

Zu demselben Ergebnis gelangen wir bei einem Vergleich der absoluten peripheren Lymphozytenzahl mit den übrigen Blutbildwerten (siehe Tabelle 13), worin wir eine Bestätigung für das Zusammenwirken von Blutlymphozytenzahl, Knochenmarksinfil-

tration und - auf dem Boden der letzteren entstandenen - Veränderungen des peripheren Blutbildes sehen.

Grad d.histo- log.Knochen- marksinfiltr.	0	1	2	3
Durchschnittl. Erythrocyten- zahl	3,858.000	3,491.000	3,063.000	2,900.000
Durchschnittl. Hämoglobin- wert (g%)	13,0	10,4	10,3	9,4
Durchschnittl. Thrombocyten- zahl	1 2.700	42.600	34.600	20.600
Durchschnittl. Granulozyten- zahl	5.126	3.630	1.532	2.441

Tabelle 12. Durchschnittliche Erythrozyten-, Thrombozyten-, Granulozyten- und Hämoglobinwerte im Vergleich mit dem Grade der histologischen lymphatischen Knochenmarksinfiltration.

Gruppe	I.	II.	III.	IV.	V.
Durchschn. Ery.-Zahl (10^5)	3.334	3.180	2.800	3.157	1.800
Durchschn. Hb-Wert g%	10,4	10,2	9,3	10,4	9,85
Durchschn. Thromboc.- zahl	79.000	37.000	46.000	50.000	18.000
Durchschn. Granuloc.- zahl	2.600	3.025	4.093	5.306	3.200

Tabelle 13. Durchschnittliche Erythrozyten-, Thrombozyten-, Granulozytenzahlen und Hämoglobinwerte im Vergleich mit der peripheren terminalen Lymphozytenzahl.

Eine weitere Stütze dieser Ergebnisse ergibt eine Abhängigkeitsberechnung zwischen der peripheren Lymphozytenzahl und dem Prozentsatz jener Fälle mit einem Absinken der peripheren Blutwerte unter einen sog. "kritischen" Wert. (Siehe Tabelle 14).

Gruppe	I.	II.	III.	IV.	V.
Prozentsatz der Fälle unter 2.000.000 Ery	0%	15,0%	11,1%	15,3%	30%
Prozentsatz der Fälle unter 40,5 = 6,4 g Hb	0%	4,1%	11,1%	10,4%	30%
Prozentsatz der Fälle unter 40.000 Thrombocyten	33,3%	75,5%	33,3%	56,2%	100%
Prozentsatz der Fälle unter 3.000 Granuloc.	75,0%	66,6%	44,0%	42,1%	40%

Tabelle 14. Prozentsatz der Fälle mit kritischen Werten im peripheren terminalen Blutbild im Vergleich mit der peripheren terminalen Lymphozytenzahl.

Auch eine Berechnung der Beeinflussung der peripheren kritischen Blutwerte durch den Grad der histologischen lymphatischen Knochenmarksinfiltration berechtigt die Deutung der Blutveränderungen als Folge eines infiltrativen lymphatischen Wachstums. (Siehe Tabelle 15).

Größe des terminalen Knochenmarksinfiltrates	0	1	2	3
Prozentsatz der Fälle unter 10.000 Gran.	0%	0%	11,1%	48,8%
Prozentsatz der Fälle unter 10% = 0,45 Mb	0%	0%	1,1%	10,0%
Prozentsatz der Fälle unter 40.000 Granuloc.	0%	3,3%	6,7%	7,8%
Prozentsatz der Fälle unter 5.000 Granuloc.	0%	7,1%	17,8%	6,0%

Tabelle 15. Prozentsatz der Fälle mit kritischen Werten im peripheren terminalen Blutbild im Vergleich mit dem Grade der histologischen lymphatischen Knochenmarksinfiltration.

Der vermehrte Abbau von Erythrozyten durch antilymphohämolytische Prozesse (ROSENTHAL c.s., 1955) scheint gegenüber der verminderten Erythrozytenbildung durch Knochenmarksverdrängung weitgehend in den Hintergrund zu treten. Wir finden in unserem Untersuchungsgut in nur 7,4 % der Fälle einen positiven Coombs-Test. Wir möchten daher der bei Lymphadenosen auftretenden Anämie, die nach HEILMEYER c.s. (1959), LEAVEL (1938), CROIZAT c.s. (1955) u.a. als für die Überlebenszeit der Patienten prognostisch als besonders bedeutsam betrachtet wird, vorwiegend eine lymphatische Knochenmarksverdrängung zugrunde legen mit besonderer Betonung der Abhängigkeit von der peripheren Lymphozytenzahl, der klinisch nach der vorherrschenden Literaturmeinung keine wesentliche Bedeutung beigemessen wird.

Allerdings sind diese Berechnungen zur Zeit des Todes entstanden und können nicht ohne weiteres auf die Zustände während des Krankheitsbeginnes übertragen werden. Es erscheint uns aber durchaus denkbar und wahrscheinlich, daß auch während

des Anfangsstadiums der Krankheit eine Parallelität zwischen peripherer Lymphozytenzahl und Knochenmarksinfiltration besteht, die lediglich durch das noch vorhandene Knochenmarksreservoir kompensiert wird. Ähnliche Erfahrungen machen wir bei Beckenkammbiopsien von nicht an Lymphadenose erkrankten Patienten, die ein noch unauffälliges peripheres Blutbild aufweisen, das untersuchte Mark jedoch weitgehend leer ist (BURKHARDT, 1964). Danach ist zu überlegen, ob der initial festgestellten absoluten Lymphozytenzahl im peripheren Blut nicht doch größere Bedeutung zukommt als bisher angenommen. Daraus könnten sich neue therapeutische Möglichkeiten ergeben.

2. Histologische Infiltration von Lymphknoten, Leber und Milz.

Entsprechend den einleitend gegebenen 3 verschiedenen Stärkegraden der histologischen Organinfiltration finden wir im Lymphknoten in keinem Fall ein Fehlen einer Infiltration, 8,6 % sind gering, 14,5 % mittelgradig und 76,9 % stark infiltriert.

Eine Glissonfeldinfiltration der Leber fehlt in 7,2 % der Fälle, in 43,5 % sind die Glissonfelder gering, in 26,1 % mittelgradig und in 23,2 % stark infiltriert. Die entsprechenden Werte der Sinusinfiltration lauten: Keine Infiltration 42 %, gering: 42 %, mittelgradig: 14,5 %, stark 1,5 %.

In allen Fällen ist die Milz lymphatisch infiltriert, in 16,4 % gering, in 40,3 % mittelgradig und in 43,3 % stark. In Abbildung 5 geben wir den prozentualen Stärkegrad der histologischen Organinfiltration in Lymphknoten, Leber und Milz vergleichend wieder.

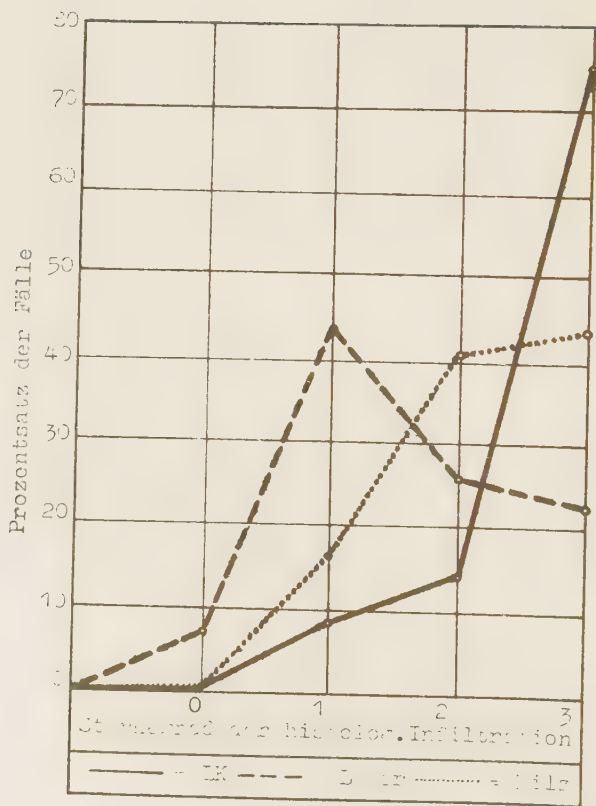


Abbildung 5: Variationspolygon der histologischen Infiltration von Lymphknoten, Leber und Milz.

Werten wir diese Ergebnisse aus, so kommen wir zu dem Schluß, daß keine Gesetzmäßigkeit der histologischen Organinfiltration besteht. Dies wird besonders deutlich bei einer vergleichenden Untersuchung der histologischen (Glissonfeld-) Infiltration von Leber und Milz. Nur in 34,4 % der Fälle stimmen die histologischen Stärkegrade in beiden Organen überein. In 52,2 % der Fälle ist die Milz stärker infiltriert als die Leber und in 13,4 % die Leber stärker als die Milz.

3. Durchschnittlicher Stärkegrad der histologischen Infiltration von Lymphknoten, Leber und Milz im Vergleich zu den terminalen peripheren Lymphozytenwerten.

Vergleichend untersuchen wir die durchschnittliche histologische Infiltration von Lymphknoten, Leber und Milz in Beziehung zur peripheren Lymphozytenzahl mit Einteilung in 5 verschiedene Stärkegruppen (Tabelle 16). Dabei ist ein

Gruppe:	I.	II.	III.	IV.	V.
Periph.Lymphocytenzahl:	1.000	5.000- 10.000	20.000- 50.000	50.000- 200.000	über 200.000
Lymphknoten	2,5	2,6	2,7	2,7	3,0
Leber					
Glisson:	1,1	1,8	1,4	1,7	2,2
Sinus:	0,1	0,5	0,8	0,9	2,0
Milz	1,3	2,1	2,3	2,4	3,0

Tabelle 16. Durchschnittliche histologische Infiltration von Lymphknoten, Leber und Milz im Vergleich mit der peripheren terminalen Lymphozytenzahl.

nahezu kontinuierlicher Anstieg der lymphatischen Infiltration in allen 3 Organen im Vergleich zu den peripheren Lymphozytenwerten festzustellen.

Eine eingehendere Betrachtung verdient dabei die Leber. Denn neben der Glissonfeldinfiltration ist auch die durchschnittliche Infiltration der Sinus, die ja bei Lymphadenosen im allgemeinen nur sehr gering ist (siehe frühere Kapitel), mit der peripheren Lymphozytenzahl parallel gekoppelt, wobei allerdings kein Zusammenhang zwischen dem Stärkegrad der Glissonfeld- und Sinusinfiltration nachzuweisen ist, was in ähnlichen Untersuchungen auch von GOLDBERG c.s. (1960 a, b, 1965) bestätigt wird. Die Parallelität der Sinusinfiltration mit der peripheren Lymphozytenzahl gilt nur für die Durchschnittsberechnung aller Lymphadenosen. Bei Betrachtung der Einzelfälle finden wir Lymphadenosen mit sehr hoher peripherer Lymphozytenzahl und fehlender Sinusinfiltration und umgekehrt ist die Sinusinfiltration mehrmals stark ausgeprägt, obwohl die periphere Lymphozytenzahl niedrig ist. Somit ist es nur bedingt erlaubt aus Tabelle 17 den Schluß zu ziehen, daß die Sinusinfiltration in Abhängigkeit von der peripheren Lymphozytenzahl steht (vergleiche auch GOLDBERG und RUBENSTONE, 1960 a,b; RICHTER, 1966).

Gesamtl. Infiltration Glissonfeld u. Sinus	I	II	III	IV
Durchschnittl. periph. Lymphocytenzahl	15.70	71.33	232.700	---

Tabelle 17. Beziehung zwischen dem Stärkegrad der histologischen Lymphatischen Infiltration von Lebersinus und den durchschnittlichen peripheren Lymphozytenwerten.

Weitere Untersuchungen des Verhältnisses der Sinusinfiltration zur Glissonfeldinfiltration zeigen, daß lediglich in 5 Fällen die Sinusinfiltration stärkermäßig größer ist als die der Glissonfelder. Interessanterweise handelt es sich in 2 dieser Fälle um hochgradig leukämische Lymphadenosen der Gruppe V und in je einem Falle um Angehörige der Gruppen IV, III und II.

bei den aleukämischen Formen ist kein solcher Fall nachweisbar. In 45 Fällen ist die Infiltration der Glissonfelder relativ größer und in 15 Fällen gleich derjenigen der Lebersinus.

Wollen wir nun dem umgekehrten Weg folgen und die Häufigkeit derjenigen Fälle, bei denen *keine* histologische Infiltration der Lebersinus besteht, für die peripheren Lymphozytengruppen prozentual ausdrücken, dann stellt sich heraus, daß mit klarer statistischer Signifikanz die prozentuale Häufigkeit in der Richtung von aleukämischen zu den leukämischen Formen abfällt:

Keine histologische Infiltration der Lebersinus:

Gruppe I. :	87,5 %
Gruppe II. :	50,0 %
Gruppe III.:	33,3 %
Gruppe IV. :	21,0 %
Gruppe V. :	0,0 %

Hingewiesen sei auf Untersuchungen von GOWANS (1957), der erstmals auf die Möglichkeit einer Rückresorption von Lymphozyten aus dem Blut in das Lymphgewebe hingewiesen hat. (Siehe auch früheres Kapitel über die Zirkulation der Lymphozyten). Wir halten es für denkbar, daß ein Teil der in die Leber über das Gefäßsystem herangeführten Lymphozyten durch die in der Leber vorhandenen Lymphbahnen nach einem unbekannten Mechanismus dem Gefäßsystem entzogen wird und deshalb im Gefäßsystem nicht mehr in Erscheinung tritt. Durch diese Denkart würde einmal verständlich, warum keine Relation zwischen Glissonfeldinfiltration und Sinusinfiltration besteht und zum anderen, warum bedingt ein Zusammenhang zwischen peripherer Lymphozytenzahl und Sinusinfiltration nachzuweisen ist. GOLDBERG und LANG (1965) erklären dieses Phänomen durch "draining in to the portal system". Gleichzeitig sehen wir

eine Erklärung der Befunde bei Myelosen, bei denen eine Parallelität zwischen peripherer Leukozytenzahl und Sinusinfiltration nachzuweisen ist (GEORGII c.s., 1970): Leukozyten werden nicht dem Trabekelblut entzogen und erscheinen unvermindert im Sinussystem. Allerdings muß hierbei zusätzlich bedacht werden, daß die Zellbildung in der Leber bei Lymphadenosen in den Glissonfeldern, bei den Myelosen in den Sinus stattfindet.

Abschließend stellen wir in einer Abbildung (Nr. 6) die histologischen Infiltrationsgrade von Leber, Milz und Lymphknoten bezogen auf die periphere Lymphozytenzahl für 69 Lymphadenosen einzeln dar. Für die Leber verwerten wir die Glissonfeldinfiltration. Dabei gewinnen wir auch optisch den Eindruck einer Parallelität von histologischer Infiltration und peripherer Leukozytenzahl, dies insbesondere bei Gegenüberstellung der Gruppen I. und V.. Allerdings fällt eine gewisse Zahl der Fälle aus der Reihe. Diese Fälle haben uns zu der Überlegung angeregt, daß bei einem Vergleich der peripheren Lymphozytenzahl mit der lymphatischen Infiltration eines Organs auch das Gewicht eine Rolle spielen muß. Dies wird klar bei der Überlegung, daß eine 1.500 g schwere Milz wohl wesentlich mehr Lymphozyten enthalten wird als eine normale Milz von 150 g. Hier kommen wir nun zum Begriff der Organlymphopoese.

V. Organlymphopoese von Lymphknoten, Leber und Milz im Vergleich zur peripheren Lymphozytenzahl.

Wie eingangs erwähnt errechnen wir für Lymphknoten, Leber und Milz als Ausdruck der Organlymphopoese das Produkt aus histologischem Infiltrationsgrad (Lymphopoeseegrad) und Faktor für das Organgewicht. Teilen wir die Stärkegrade der Organlymphopoese in 5 verschiedene Gruppen ein (keine, geringe, mittelgradige, starke, hochgradige Organlymphopoese), so erhalten

GRUPPE: (Periphere Lymphocy- tenzahl):	Stärkegrad der HISTOLOGISCHEN INFILTRATION			
	0= keine	1=gering	2=mittelgr.	3=stark
GRUPPE I. bis 3.000 n = 8	00	0000 0000 +	 00 ++	00 00 +++++
GRUPPE II. 3.000- -20.000 n = 24 (2 Fälle splenecto- miert)	00	00000000 0000 ++++	00000000 0000000000 0 +	000000 00000000 +++++00000 +++++00000
GRUPPE III 20.000- -50.000 n = 9		000000 0 +	00 0000 +	0 0000 +++++
GRUPPE IV. 50.000- -200.000 n = 19		00000000 00	00000000 00000000 +++++	000 0000000000 +++++00000 ++++
GRUPPE V. über 200.000 n = 5		00		000 00000 +++++
Bezeichnung: 0 = Leber, 0 = Milz, + = Lymphknoten.				

Abbildung 6: Stärkegrade der histologischen Infiltration in Leber, Milz und Lymphknoten in Beziehung zur Höhe der peripheren Lymphozytenzahl.

wir folgenden Anteil der Stärkegrade an der Lymphopoese des einzelnen Organs:

L y m p h k n o t e n :

In 14,9 % von 69 Lymphadenosen finden wir eine geringe, in 29,9 % eine mittelgradige, in 37,3 % eine starke und in 17,9 % eine hochgradige Organlymphopoese.

L e b e r :

In 7,5 % finden wir keine Beteiligung an der Lymphopoese, in 43,3 % eine geringe, in 26,4 % eine mittelgradige, in 20,9 % eine starke und in 2,9 % eine hochgradige.

M i l z :

In 26,4 % finden wir eine geringe, in 22,4 % eine mittelgradige, in 37,3 % eine starke und in 11,9 % eine hochgradige Organlymphopoese.

In Abbildung 7 geben wir in Form eines Variationspolygons diese Prozentwerte für jedes Organ wider und möchten daraus ableiten: Lymphknoten und Milz sind etwa gleich stark an der Lymphozytenbildung beteiligt, während die Leber in nur geringem Ausmaß für die Lymphozytenbildung in Frage kommt.

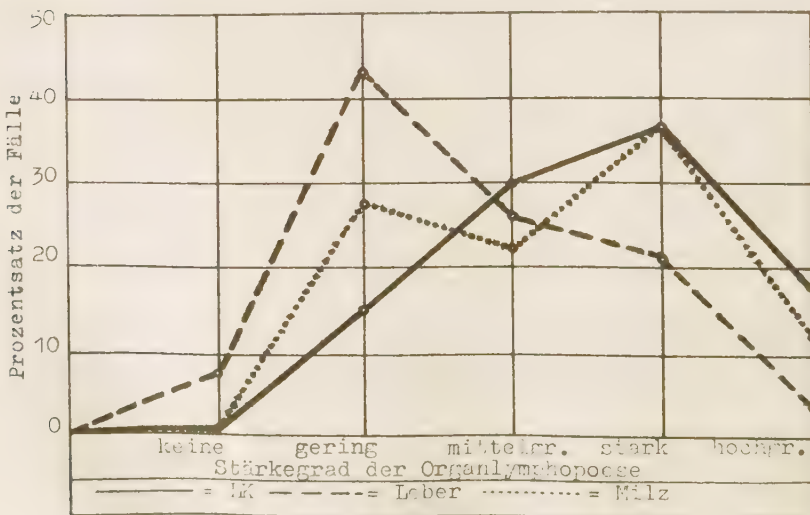


Abbildung 7. Variationspolygon der Organlymphopoese in Lymphknoten, Leber und Milz.

Vergleichen wir die periphere Lymphozytenzahl mit dem durchschnittlichen Faktor für die Organlymphopoese, wie die Tabelle 18 zeigt, so stellen wir überraschend fest, daß in allen 3 untersuchten Organen Störkegrade der Organlymphopoese und periphere Lymphozytenzahl parallel ansteigen.

Gruppe :	I.	II.	III.	IV.	V.
periph. Lymphocytenzahl:	-3.000	3.000- 10.000	20.000- 30.000	50.000- 200.000	über 200.000
Lymphknoten	1,25	10,9	11,8	11,5	20,0
Glisson:	2,2	9,7	5,4	3,3	36,5
Leber					
Sinus:	0,3	3,15	3,1	3,7	20,8
Milz	5,6	14,5	23,4	22,3	22,8

Tabelle 18. Durchschnittliche Organlymphopoese in Lymphknoten, Leber und Milz im Vergleich mit der peripheren terminalen Lymphozytenzahl.

Um den Begriff der Organlymphopoese und den Gedenkenweg zu dem Begriff der Gesamtlymphopoese möglichst klar und anschaulich darzulegen, haben wir in der Abbildung 8 die Kennzahlen für die Störkegrade der Organlymphopoese in Leber, Milz und Lymphknoten in Beziehung zur Höhe der peripheren Lymphozyten eingetragen. Dabei sind wir - um den Vergleich auch zeichnerisch zu ermöglichen - auf dieselbe Art und Weise vorgegangen, wie bei der Zusammenstellung der Abbildung 6, die die Beziehungen von histologischer Infiltration in Leber, Milz und Lymphknoten im Bezug auf die periphere Lymphozytenzahl betroffen hat. Allerdings sind wir jetzt in eine höhere Stufe der globalen Betrachtung dadurch geraten, daß wir nun das Organgewicht (durch die bereits eingangs besprochenen Faktoren ausgedrückt) in unsere Auswertung mit hineinziehen. Wir haben weiter in

GRUPPE: (Periphere Lymphocy- tenzahl):	Stärkegrad der O R G A N L Y M P H O P O E S E			
	0=keine	1=gering	2=mittelgr.	3=stark
GRUPPE I. bis 3.000 n=8	●● 2942	●●●●● 239415149 ●●●●● 23241516062 ◆ 60	● 60 ● 49 ◆◆◆◆◆ 241514962	● 39 ◆◆ 2939
GRUPPE II. 3.000- 20.000 n=19	●● 1417	●●●●● 732740 ●●●●● 14124053 ◆◆◆ 7317	●●●●●●●●● 145284815134344 ●●●●●●●●● 1712836484544 ◆◆◆◆◆ 111253434514	●●●●● 1230475963 ●●●●●●●●● 1734541536343 ◆◆◆◆◆◆◆◆◆◆◆ 1452728304047485563
GRUPPE III. 20.000- 50.000 n=9		●●●●●●● 68203238564 ●●● 2038 ◆ 38	● 64 ●●● 6584 ◆◆◆ 8204	● 35 ●●●●● 8323584 ◆◆◆◆◆ 63235664
GRUPPE IV. 50.000- 200.000 n=18		●●●●●●●●● 40424246515854 ●●● 4652 ◆◆◆◆◆ 40256222	●●●●● 1834445719 ●●● 25348 ◆◆◆ 44657	●●●●● 924372231 ●●●●●●●●● 940482124423445449 ●●● 233454 ◆◆◆◆◆◆◆◆◆◆◆ 94824244234234584931 34
GRUPPE V. über 200.000 n=5		● 33	● 5 ◆ 26	●●● 252665 ●●●●● 133352665 ◆◆◆◆◆ 2333565
Faktoren:				
● = Leber:	F = 0	F: 1-6	F: 8 - 12	F: 16 - 48
■ = Milz:	F = 0	F: 1-6	F: 8 - 12	F: 16 - 96
◆ = Lymph- knoten:	F = 0	F: 1-4	F: 6 - 8	F: 12 - 24

Abbildung 8. Stärkegrade der Organlymphopoese in Leber, Milz und Lymphknoten in Beziehung zur Höhe der peripheren Lymphozytenzahl.

derselben Abbildung 8 die Beziehungen der jeweiligen Organlymphopoese mit laufenden Nummern unserer Fälle, unter denen sie bei sämtlichen Untersuchungen unverändert geführt wurden, versehen. Dies ermöglicht uns einen jeden Fall einzeln zu verfolgen. So wird es uns möglich, z.B. bei dem Fall Nr. 6 (der Gruppe III.) eine geringe Organlymphopoese in der Leber, eine mittelgradige in der Milz und hochgradige in den Lymphknoten festzustellen, wodurch sich die hohe periphere Lymphozytenzahl deuten läßt. Aus dieser Abbildung (8) können wir unsere bereits geäußerte Behauptung, daß bei den Lymphadenosen die führenden an der Organlymphopoese beteiligten Organe die Milz und die Lymphknoten sind, weiter untermauern.

Was die Leber betrifft, erscheint uns die folgende Überlegung als berechtigt: unter unseren aleukämischen Lymphadenosen der Gruppe I. befindet sich nachweislich kein Fall einer *p r i m ä r e n* aleukämischen Form. Bei allen diesen Fällen konnten wir anamnestisch hohe Lymphozytenzahlen in der Peripherie (Gruppe III.-V.) nachweisen. Bei den Fällen der Gruppe III.-V. befindet sich in unserer Abbildung 8 kein Fall mit völligem Schwund der lymphozytären Infiltration der Leber; demgegenüber findet man bei den aleukämischen und subleukämischen Formen (der Gruppe I.-II.) je 2 Fälle, bei denen sich keine Infiltration feststellen läßt. Daraus ist der Schluß berechtigt, daß durch die Auswirkung der Therapie *n u r* die Leber völlig von lymphozytären Infiltraten befreit werden kann.

Aus der vergleichenden Analyse der beiden Abbildungen 6 und 8 hat sich folgender Befund herauskristallisiert: die Zahl der Fälle, bei denen eine Diskrepanz zwischen dem Stärkegrad der histologischen Infiltration und der peripheren Lymphozytenzahl besteht, hat sich bei der Auswertung der Organlymphopoese (Abb. 8) auf lediglich 2 Fälle verringert: Lfd. Nr. 38 und 52.

Als Ergebnis dieser Untersuchungen läßt sich festsetzen: Die periphere Lymphozytenzahl steht in einem geregelten Abhängigkeitsverhältnis zur Lymphozytenbildung in Lymphknoten, Milz und Leber. Das etwa gleichsinnige Verhalten bei der Lymphozytenbildung scheint uns zu berechtigen, die Summe aus der Organlymphopoese von Lymphknoten, Leber und Milz für jeden einzelnen Fall zu bilden als Ausdruck der Gesamtilymphopoese dieser Organe und sie in Beziehung zur peripheren Lymphozytenzahl zu setzen. Wir gehen dabei - um nicht nur den Regeln der statistischen Sachlogik, sondern auch denjenigen der Zahlenlogik Rechnung zu tragen und die obwohl inhaltlich gleichen, jedoch mathematisch doch der Beschaffenheit der Organe Lymphknoten, Leber und Milz nach verschiedentlich angelegten Faktoren auf den gemeinsamen Nenner zurückzuführen - so vor, daß wir für jedes Organ die Prozentzahl des Faktors der Organlymphopoese, berechnet als Anteil des höchstmöglichen Organfaktors, ermitteln und diese Prozentzahlen von Lymphknoten, Leber und Milz addieren. Die Summe ist die Kennzahl der Gesamtilymphopoese aller drei Organe zusammen. Diese tragen wir in Beziehung zur peripheren Lymphozytenzahl in ein doppelt logarithmisches Koordinatensystem ein und erkennen dabei bereits rein optisch wiederum eine Relation zu den peripheren Lymphozyten. Das zahlenmäßige Ergebnis gibt Abbildung 9 wieder.

Wir wollen nun diese graphische Darstellung einer weiteren Analyse unterziehen, um eindeutig die Fragestellung unserer Arbeit beantworten zu können.

Die einzelnen, im System der Abszissen (absolute periphere Lymphozytenzahl) und Ordinaten (Kennzahl der Gesamtilymphopoese) eingetragenen Werte stellen - statistisch gesehen - die Zusammenhänge der konkurrierenden Veränderungen dar, die man als Korrelation zu bezeichnen pflegt. Es stellt sich nun die Frage, ob es sich dabei um eine positive (Parallelismus) oder negative (Antagonismus) Korrelation handelt. Unter

Durchschnittl. Prozentsatz der Organlymphpoese in Leber,
Milz und Lymphknoten.



Abbildung 9. siehe Text

Heranziehung des Verfahrens "der gleitenden Durchschnitte" - durch die man in unserem Fall mit ausreichender Genauigkeit und sinnvoller als mit anderen Methoden (der kleinsten Quadrate usw.) zum Ziel kommt - haben wir die Regressionslinie konstruiert. Dabei hat sich herausgestellt, daß sich durch die Schar der interpolierten Punkte eine Gerade hindurchlegen läßt, von der die einzelnen Punkte kaum abweichen, so daß man von einer befriedigenden Korrelation sprechen darf. Auf beiden Seiten der Regressionsgerade liegt nun dieselbe Zahl der Fälle, die das Streuungsbild darstellt. Diese Variationsbreite ist im gleichen plus-minus Abstand von der Regressionsgeraden von dem unteren und oberen Quartil begrenzt. Die graphische Abgrenzung des Streuungsbildes stellen zwei Parallelgeraden dar, die sich wiederum leicht durch mehrere Grenzwerte hindurchlegen lassen.

Durch dieses Verfahren wurde eindeutig der ansteigende Trend (Entwicklungsrichtung = der dynamische Mittelwert FLASKÄMPER, 1960; FELS, 1966) der Reihe bewiesen. Diese Behauptung wird durch den Parallelismus der Sachlogik und der Zahlenlogik der zahlreichen Angaben und Berechnungen der früheren Kapitel, auf denen die graphische Darstellung aufgebaut ist, erhärtet (FLASKÄMPER, 1960). Dadurch ist die Fragestellung der vorliegenden Arbeit eindeutig folgendermaßen beantwortet:

Zwischen der Gesamtlymphopoese und der absoluten peripheren Lymphozytenzahl besteht bei den Lymphadenosen eine positive Korrelation (Parallelismus), die beiden charakteristischen Parameter (= Grundgesamtheiten) der Lymphadenosen verhalten sich gegeneinander also gleichsinnig.

Es liegt auf der Hand, daß die Regressionsgerade unserer Gruppe keinen für jede Gruppe a priori festgelegten absoluten Wert darstellt. Es erübrigt sich diese Regressionsgerade in einer mathematischen Formel auszudrücken.

Aufgrund der Tatsache, daß:

1. unsere vorliegende Gruppe von Lymphadenosen regelrecht nach statistischen Gesetzen aus einem allgemeinen 10 Jahre lang gesammelten Sektionsgut zusammengestellt wurde, und
2. daß diese Gruppe in sämtlichen übrigen Eigenschaften (außer der von uns erstmals durch neue Begriffe und Methodik verfolgten Problematik) mit anderen Gruppen der Weltliteratur weitgehend übereinstimmt,

sehen wir uns berechtigt zu behaupten, daß es sich auch im Falle der vorliegenden Gruppe von 69 Lymphadenosen um eine r e p r e s e n t a t i v e Gruppe handelt. Von diesem Tatbestand ausgehend, lautet dann die logische Schlußfolgerung, d a ß d i e v o n u n s n a c h g e w i e s e n e p o s i t i v e K o r r e l a t i o n z w i s c h e n d e r G e s a m t l y m p h o p o e s e u n d d e r a b s o l u t e n p e r i p h e r e n L y m p h o z y t e n z a h l a l s R e g e l f ü r j e d e r e p r e s e n t a t i v e L y m p h a d e n o s e n g r u p p e i h r e G ü l t i g k e i t b e h ä l t .

E. DISKUSSION

Das Wesen der Statistik sind Aussagen über Massen und Teilmassen oder Gruppen. Die Statistik ist anonym. Der Einzelfall interessiert sie nicht (FLASKÄMPER, 1960). Wir wollen uns jedoch nicht nur mit der Lösung unserer Fragestellung, die nur mit Hilfe der Statistik zu beantworten war, zufriedensstellen, sondern von der graphischen Darstellung in der Abbildung 9 ausgehend diskussionsweise den Versuch unternehmen, die Stellung der extremen Fälle, einzelner Gruppierungen und der Einzelfälle im ganzen Streuungsgebiet zu deuten. Dabei erscheint uns als notwendig die Ebene der Zahlenlogik zu verlassen und die Regeln der Sachlogik zu nützen. Bei dieser Betrachtung kommen wir ohne Heranziehung der allgemeinen Kenntnisse über Auswirkung der derzeitigen Behandlungsweise von Lymphadenosen nicht aus. Es könnte der Einwand entstehen, wir hätten diesen Umstand in unserer Auswertung nicht berücksichtigt.

Wenn man sich nun die Dynamik der makro- und mikroskopischen Veränderungen unter der kombinierten Lymphadenosenbehandlung vor die Augen hält, dann liegt es auf der Hand, daß nur a u s s c h l i e ß l i c h das mikroskopische Bild der Organhistologie sowohl den Kliniker als auch den Pathologen - außer der Diagnosestellung - kaum zu befriedigen vermag und daß dasselbe für die weitere Erforschung des Wesens der lymphatischen Leukämie auch für den Morphologen einen zu engen Spielraum bietet. Unsere mikroskopischen Befunde stimmen mit denjenigen der Literatur überein, denen zufolge man keine morphologisch eindeutig spezifischen Veränderungen im histologischen Schnitt aus einem und demselben Organ bei den behandelten Patienten im Vergleich mit den unbehandelten nachweisen kann (JANSSEN, 1956, 1957 u.a.). Diese Situation sieht jedoch anders aus, wenn wir uns die neuen Begriffe der Organ- und Gesamtlymphopoese zunutze machen. Unter Heranziehung der Kenntnisse über makro- und mikroskopische Veränderungen unter der kombinierten Therapie, die im Kapitel X in 4 Punkten zusammengefaßt wurden, darf man

annehmen, daß die Stellung der einzelnen Fälle in der graphischen Darstellung (Abb. 9) sich mit der Zeit mehr oder weniger rasch ändert, oder - mit anderen Worten - sich ständig in den dargestellten Grenzen der Streuung zu den höheren oder niedrigeren Werten bewegt. Dies hängt von der jeweiligen Phase ab, in der sich das Leiden befindet, also ob sich die Lymphadenose in einer selbständigen Rückbildung, Verdrängung der Lymphopoese durch die Therapie oder einem leukämischen Schub befindet. Unsere graphische Auswertung repräsentiert also lediglich den aktuellen Zustand der Gesamtlymphopoese im Augenblick des Todes.

Ein Fragenkomplex hat sich aus einer Gruppe von insgesamt 3 Fällen herausgestellt, die außerhalb der normalen oberen Streuungsgrenze liegen und die alle eine starke Gesamtlymphopoese bei gleichzeitiger relativ niedriger Ausschwemmung (15-20 Tausend) aufweisen.

Wir haben zuerst durch eine Neuüberprüfung der eingehenden pathologisch-anatomischen und histologischen Befunde die Möglichkeit, daß es sich um Lymphosarkome oder mäßig ausschwemmende Lymphosarkomatosen oder lymphosarkomatös oder im Sinne einer Lymphoretikulo-se entartete Lymphadenosen handelt, ausgeschlossen. Bei näherer Betrachtung des klinischen Verlaufs hat sich herausgestellt, daß es sich um Fälle handelt, die im Rückblick hohe periphere Lymphozytenzahlen aufgewiesen haben (Gruppe IV und V - also 50.000 - 200.000 und höher) und die unter der Therapie zu den obigen relativ niedrigen Lymphozytenzahlen im peripheren Blut gelangt sind. Diese Feststellung betrifft wieder den aktuellen Zustand, den wir knapp vor dem Exitus angetroffen haben. Im Gegensatz zu unseren ursprünglichen Vermutungen hat sich herausgestellt, daß es sich um Fälle mit ausgesprochen chronischem Verlauf handelt (darunter der Patient mit der höchsten Krankheitsdauer von 14 Jahren). Wir konnten weiter bei diesen seltenen Extrem-Fällen dem Krankheitsverlauf entnehmen, daß bei diesen Patienten in der Endphase des Leidens, beeinflußt durch die Therapie, eine hohe Zahl von Rezidiven aufgetreten ist, die relativ kurz nacheinander gefolgt sind. Histologisch finden wir in den Lymphknoten und

der Milz die häufigsten regressiv-degenerativen (dystrophischen) Veränderungen, wie Hyalinisierung, Blutungen, Infarkte, Nekrosen, Vernarbungen.

Wir wollen uns mit der allgemeinen Klärung der extremen Lage dieser Fälle durch die ebenso extremen - sowohl morphologischen als auch klinischen Befunde - zufriedengeben. Auf die Kausalität dieser Umstände wollen wir nicht näher eingehen, weil dies eine weitere Bearbeitung einer umfangreichen Thematik mit zahlreichen Arbeitshypothesen bedeuten würde, was wiederum den Rahmen unserer ursprünglichen Fragestellung sprengen würde.

Wir möchten noch zwei Punkte, die die unbehandelten Lymphadenosen betreffen, hervorheben und kurz folgendermaßen formulieren:

1. Die unbehandelten Fälle der Lymphadenosen verhalten sich im Sinne der Fragestellung unserer vorliegenden Arbeit grundsätzlich gleichermaßen wie die behandelten Fälle: die Organ- und Gesamtlmphopoesen verhalten sich gleichsinnig zu der peripheren Lymphozytenzahl.
2. Gleichsinnige Abhängigkeiten zwischen der lymphozytären Knochenmarksproliferation und der peripheren Lymphozytenzahl einerseits und der Knochenmarksinfiltration und dem Grade der Anämisierung andererseits sind statistisch nachweisbar. Diese Ergebnisse sollen im Bezug auf die unbehandelten Fälle zur Diskussion anregen, ob die bisherige klinische Erfahrung, die chronische Lymphadenose solange wie möglich cytostatisch nicht anzubehandeln, zu Recht besteht.

Es bleibt abzuwarten, ob die Methode der Knochenmarksbiopsie in Verbindung mit Leberbiopsie, Milz und Lymphknotenpunktion mehr Klarheit und ein geschlosseneres Bild über die Morphologie der Hämoblastosen und besonders mehr über die Dynamik dieser Krankheit verschafft. Durch die Anwendung neuer therapeutischer Substanzen (ALS, Asparaginase) drängt sich eine kritische Auseinandersetzung mit der bisherigen Therapieregeln auf.

Wir sind der Meinung, daß es uns durch die vorliegende Arbeit gelungen ist, die formale Pathogenese der Lymphadenosen von einer neuen Seite zu beleuchten und dadurch neue Anregungen über die kausale Pathogenese dieses Leidens hervorzurufen. In Verbindung mit einer früheren Arbeit über Myelosen (GEORGII c.s., 1970), die unter Anwendung der gleichen Arbeitsmethodik zusammengestellt wurde, wollten wir auf Gesetzmäßigkeiten bei Leukosen hinweisen. Nicht zuletzt wollen wir auf objektiv faßbare und vergleichbare morphologische Substrate hinweisen, die eine einheitliche Bearbeitung von Krankengruppen ermöglichen.

F. Z U S A M M E N F A S S U N G .

Es wurde versucht, bei Autopsien von Lymphadenose-Patienten den Lymphozytengehalt der Organe Lymphknoten, Milz, Leber und Knochenmark durch eine semiquantitative Methode festzustellen und mit den terminalen Werten der Blut-Lymphozyten zu vergleichen. Hierzu wurden 69 Fälle von Lymphadenosen der Erwachsenen ausgewertet, bei denen in den letzten 10 Jahren am Pathologischen Institut der Universität München vollständige Obduktionen ausgeführt worden sind. In allen Fällen liegen genaue klinische Angaben, insbesondere der terminalen Lymphozytenzahlen vor. Es wurde eine Einteilung der Lymphozytenwerte in 5 Gruppen vorgenommen, um sie später mit den histologisch gefundenen Veränderungen in den Organen vergleichen zu können.

Für die Klassifizierung der histologisch vorliegenden Lymphozyteninfiltration der Organe Lymphknoten, Milz, Leber und Knochenmark wurden 3 Stärkegrade gewählt. Die Mittelwerte wurden mit den peripheren Lymphozytenwerten als Kennzahl verglichen.

Die histologisch ermittelten durchschnittlichen Infiltrationsstärken der einzelnen Organe ergaben im Vergleich mit der peripheren Lymphozytenzahl in allen 4 untersuchten Organen einen Anstieg, der parallel zum Anstieg der Blutlymphozyten verläuft.

In der Leber trifft dies sowohl für die Glissonfelder als auch überraschenderweise für die Sinusinfiltration zu, wobei sich im Einzelfall beide jedoch nicht unbedingt gleichsinnig verhalten. Besonders wesentlich erscheint die Beziehung zwischen Knochenmarksinfiltration und den peripheren Lymphozyten; bei den hier vorliegenden Finalstadien einer Lymphadenose geht die zunehmende Knochenmarksinfiltration mit einer Abnahme der klinisch festgestellten Erythro-, Leuko- und Thrombozytenzahl einher. Das scheint ein klarer Hinweis dafür zu sein, daß die lymphozytäre Knochenmarksinfiltration für eine Verschlechterung des klinischen Blutbildes verantwortlich sein kann.

Nachdem der histologische Stärkegrad der lymphozytären Organinfiltration einerseits und das Organgewicht andererseits in Abhängigkeit zu den Blutlymphozyten ansteigen, erschien es sinnvoll, aus beiden Werten eine Größe zu bilden, welche die leukämische Organinfiltration kennzeichnet. Dazu wurde aus dem Organgewicht und dem histologischen Stärkegrad ein Produkt gebildet, das als Kennzahl der leukämischen Organinfiltration bezeichnet wurde. Man kann diese Kennzahl einen Parameter für die leukotische Organinfiltration nennen, weil sie den histologischen Stärkegrad und Hinweise für dessen Gesamtausmaß wegen Einbeziehung der Organgröße wiedergibt. Das Organgewicht wurde dabei nicht in Gramm eingesetzt, sondern in einer der geometrischen Reihe folgenden Zahl auf der Basis des Normalgewichtes.

Der Vergleich der Kennzahlen für das Ausmaß der leukämischen Organinfiltration mit der Blutlymphozytenzahl zeigt eine klare Korrelation, weil die Organinfiltration direkt mit der Lymphozytenzahl ansteigt. Das bedeutet also, daß die Höhe der peripheren leukämischen Blutzellen durch die Lymphopoese der Organe bestimmt wird. Die fortlaufend erfolgende Ausschwemmung der Lymphozyten aus den neoplastischen Organinfiltraten in das Blut wird dadurch nachdrücklich belegt.

In der Diskussion wurden die zahlenmäßig statistischen Ergebnisse mit Heranziehung der sachlogischen Analyse der Extremfälle, verschiedene Gruppierungen und die Dynamik der Erkrankung bei Einzelfällen und insbesondere die Auswirkung der derzeitigen Behandlungsweise auf das morphologische Gesamtbild der Lymphadenose besprochen. Dabei haben sich die bis jetzt nicht bekannten, bzw. nicht ausreichend durchgeforschten objektiven, morphologisch erfaßbaren Unterlagen für den Zeitpunkt des Einsetzens der cytostatischen Therapie ergeben. Weiter wurde die Ansicht ausgesprochen, daß diese neue global-synthetische Betrachtungsweise der Lymphadenose in zweierlei Hinsicht ergänzende Elemente in die Leukosenforschung bringen könnte:

1. Eine durch diese Methode bearbeitete Gruppe von Lymphadenosen kann als eine Vergleichsgruppe bei Einführung von neuen Medikamenten (Anti-Lymphozyten-Serum, Asparaginase) oder Behandlungsmethoden dienen. Dadurch kann die von den meisten Forschern der Literatur als hemmender Nachteil empfundene Lücke überbrückt werden, die immer bei der Erforschung der Therapiewirkung und Verlängerung der Lebenserwartung dadurch entsteht, daß es in der Humanmedizin keine echte Vergleichsgruppe von unbehandelten Fällen gibt.
2. Die bereits beschriebene semiquantitative Methode könnte auf objektivem Wege besser das Gesamtbild der Lymphadenose erfassen und dadurch ein Arbeitsverfahren in der Erforschung dieser und die Beziehungen zu anderen Leukosen bedeuten.

Es ist nämlich bemerkenswert, daß die ermittelten Abhängigkeiten zwischen Organlymphopoese und Blut das Wesen der Leukämie als Systemerkrankung verdeutlichen, während sich bei den meisten Lymphosarkomatosen, wie dem BURKITT-Tumor, keine derartigen Beziehungen erkennen lassen. Hier liegt vielleicht ein kennzeichnender Unterschied zwischen der Lymphadenose als diffuser, systematischer, nicht tumorförmiger Hyperplasie und der Lymphosarkomatose als herdförmiger oder knotiger Neoplasie.

L I T E R A T U R A N G A B E N

1. ADAMS, W.S., SAUNDER, R.H. und J.S. LAWRENCE:
Output of lymphocytes in cats including studies on
thoracic duct lymph and peripheral blood.
Amer. J. Physiol. 144 (1945), 297.
2. AJELLO, L. und GIAMPALMO, A.:
Sui rapporti fra alcoolismo, dis- ed ipoalimentazione
cirrosi epatica; rilievi anatomico-patologici.
Minerva med. 2 (1954), 1216-1218. (98 11/91)
3. AMANO, S. (Kioto):
Statistisch pathologisch-anatomische sowie hämatolo-
gische Untersuchungen über das Wesen der Leukämie.
(1. Hauptteil der Pathologie der Leukämie).
Jap. J. med. Sci. P. V. Pathology 5, Nr. 4, 331.
Ref. im Zbl. allg. Path. path. Anat. 82 (1944/45),
99-101.
4. AMANO, S. (Kioto):
Von Hepatitis infektiosa zur Leberzirrhose. Comptes
Rendus de la Quatrième Conférence de la Société
Internationale de Pathologie géographique.
Liège 1952.
5. AMANO, S. (Kioto):
Schweiz. Z. allg. Path.
16 (1953), 376.
6. AMES, E.:
Die Leukämien.
Münch. med. Wschr., 103 (1961), 192-196, 259-262,
296-300, 395-399.
7. ANDRÉ, R., B DREYFUS und M. BESSIS:
Leucose lymphoïde avec leucopenie. Présence d'autoanticorps
anti-leucocytaires. Influence favorable de la splénectomie.
Bull. Soc. Méd. Hôp. (Paris), 70 (1954), 384. und
Rev. Hémat., 9 (1954), 50.
8. ANDREASEN, E.: Acta pathol. microbiol. scand.
22 (1945), 256.
9. ANDREASEN, E.: Biology of lymphocytes.
Nord. Med. 30 (1946), 1289-1291
10. ANDREASEN, E.:
in: "The kinetics of cellular proliferation",
19 (New York 1959).

11. APITZ, K.:
Die Leukämien als Neubildungen.
Virch. Arch. path. Anat. 229 (1937), 1 - 69.
12. APITZ, K.:
Allgemeine Pathologie der menschlichen Leukämien.
Ergeb. allg. Path. path. Anat. 35 (1940), 1 - 104.
13. APITZ, K.:
Einige Auswirkungen der Tumorauffassung der Leukämien auf das ärztliche Handeln.
Dtsch. Med. Wschr. 67 (1941), 286 - 289.
14. ASCHOFF, L.:
Das reticulo-endotheliale System.
Ergeb. inn. Med. Kinderheilk. 26 (1924), 1.
15. ASCHOFF, L.:
Die Monocytenfrage vom anatomischen Standpunkt,
besonders ihre Beziehung zum RES. Sitzler.
I. Internat.hämat. Begg. 1937.
16. ASCHOFF, L.:
Med. Klin.
(Berlin), 72 (1926), 1.
17. ASCHOFF, L. und KIYONO:
Zur Frage der großen Mononukleären.
Fol. haemat., 15 (1913), 383.
18. ASKANAZY, M.:
Ueber extrauterine Bildung von Blutzellen.
Verh. Dtsch. Path. Ges., 7 (1904 a), 58 - 65. (Jena).
19. ASKANAZY, M.:
Der Ursprung und die Schicksale der farblosen Blutzellen.
Vers. d. Naturf. u. Aerzte, Breslau, 1904 b. und
Münch. med. Wschr., 1904 b, 44 - 45.
20. ASKANAZY, M.:
Einiges zum Verständnis der Chlorome.
Beitr. path. Anat. 63 (1917), 22 - 59.
21. ASKANAZY, M.:
Handb. spez. Path. Anat. u. Histol.
(Henke-Lubarsch), Bd. 1/2, Springer 1927.
22. ASKANAZY, M.:
Mikrolith und Pigmentkalkstein.
Verh. Dtsch. Path. Ges. 24 (1929), 87 - 97.

23. ASKANAZY, M. und E. RUTISHAUSER.:
Die Knochen der Basedow-Kranken. Beitrag zur latenten
Osteodystrophia fibrosa.
Virch. Arch. 291 (1933), 653 - 681.
24. BABES, V.:
Neoplastische Leukämie.
Zbl. path. Anat., 13 (1902), 695.
25. BALDRIGE, G.D., A.M. KLIGMAN, J.M. LIPNIK und D.M. PILLSBURY.:
In vitro effects of cortisone on mesodermal tissue.
Arch. Path. (Chicago A.M.A.), 51 (1951), 593 - 596.
26. BANTI, G.:
Die Leukämien.
Zbl. path. Anat., 15 (1904), 1 - 12.
27. BANTI, G.:
Die Leukämien.
Zbl. path. Anat., 25 (1914), 783.
28. BANTI, G.:
Sul l'ufficio degli organi linfopoetici ed emopoetici
nella genesi dei globuli bianchi del sangue.
Archivio di Fisiologia. Vol. 1., Genua 1904 und
Fol. haem., 1904, 418.
29. BANTI, G.:
Trattato di Anatomia patologica.
Vol. 1. Soc. Editr. Libr. Milano 1906.
30. BEGEMANN, H.:
Die Behandlung der Leukämien.
Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), 850 - 855.
31. BEGEMANN, H.:
Zur Pathogenese der Leukämien und der Lympho-
granulomatose.
Dtsch. med. Wschr., 82 (1957), 1755 - 1759.
32. BEGEMANN, H., H. RASTETTER und U. FINK.:
Zur Klassifizierung der Lymphocyten.
Med. Klinik, 58 (1963), 706 - 709.
33. BEICKERT, A.:
Die hämolytische Verlaufsform der chronischen
lymphatischen Leukämie.
Münch. med. Wschr., 101 (1959), 2067 - 2072.
34. BENDA, C.:
Anatomische Mitteilungen über akute Leukämien.
Kongr. inn. Med., Verh. 15., (1897), 371 und 535.

35. BERESFORD, O.D.:
Brit. J. Canc. 6 (1952), 339.
36. BERMAN, L.:
Malignan lymphomas. Their classification and relation to leukemia.
Blood, 8 (1953), 195 - 210.
37. BERNARD, J. und J.L. BINET.:
Lymphé et circulation des lymphocytes chez l'Homme.
Nouv. Rev. Franç. Hématol., 6 (1966), 585.
38. BERNARD, J. und J.L. BINET.:
La circulation lymphocytaire chez l'Homme.
Nouv. Rev. Franç. Hématol., 8 (1968), 495 - 758.
39. BERNARD, W., F. HAGENAU und R. LEPLUS.:
Coupes ultrafines d'éléments sanguines et de ganglions lymphatiques étudiées au microscope électronique.
Rev. hématol. 10 (1955), 267 - 282.
40. BESSIS, M.:
Traité de cytologie sanguine.
Paris, Masson & Cie. 1954.
41. BIERMAN, H.R.:
Cancer Res. 10 (1950), 203.
42. BIERMAN, H.R., R.L. BYRON, K.H. KELLY, K.S. DOD und P.M. BLACK.:
Studies on cross circulation in man. I. Method and clinical changes.
Blood, 6 (1957), 487.
43. BIERMAN, H.R., L. FAUNO, CORDES, H. KEITH, KELLY, ALINE M., LITTMAN, L. JESSE, STEINFELD, K. PAUL und YAMAUCHI.:
The characteristics of thoracic duct lymph in man.
J. clin. Invest. 32 (1953), 637.
44. BINET, J.L., G. MATHE, G. SEMAN, L. KINSKY und J.L. AMIEL.:
Morphological aspects of "immunologically competent" cells during allogenic graft reactions.
Nouv. Rev. Franç. Hématol., 1 (1961 a), 887 - 899. (Fr.)
45. BINET, J.L., G. MATHE.:
Optic and electron-microscopic study of "immunologically competent cells" during transplantation reactions.
C R Acad. Sci. (Par.) 253 (1961 b), 1852 - 1853. (Fr.)
46. BINET, J.L., G. MATHE.:
Optical and electron microscope studies of "immunologically competent cells" in graft reactions.
Nature (Lond.), 193 (1962), 992 - 993.
47. BINET, J.L. und J. BERNARD.:
Circulation des lymphocytes.
Rev. Franç. études clin. et biol., XIV (1969), 235 - 237.

48. BOCK, H.C., R. GROSS, K. LAMBERS und C. WULF.:
Leukämie und Leber.
Medizinische 29/30 (1959), 1325 - 1331.
49. FOIS DU, A.M.:
in FOUILLET, Ch.: The Liver.
Academic Press, New York and London, 1963.
50. BOLLAG, W.:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung
einiger Cytostatica auf das Blutbild.
Schweiz. med. Wschr., 83 (1953), 1027 - 1029.
51. HOLLMANN, J.L.:
Lymphocytic Life Span and Turnover. Chapter 5. In:
REBUCK, J.W.: The lymphocyte and lymphocytic tissue.
P.B. Hoeber, Inc. Medical Division of Harper and
Brothers. New York, 1960.
52. BOND, W.H. und R.J. ROHN.:
Observations on leukoagglutinins in neoplastic disorders
of the reticuloendothelial system.
J. Lab. clin. Med. 46 (1955), 797.
53. DORCHEPS, H.:
Vortragsreihe "Klinische Hämatologie".
Med. Fak. Univ. München, 1967.
54. BRAUN, V.:
Palliativbehandlung der chronischen lymphatischen Leukämie.
Arzneim.-Forsch. 11 (1961), 199 - 202.
55. BRAUNSTEINER, H. K., FELLINGER und F. PAKESCH.:
Demonstration of cytoplasmatic structure in plasma cells.
Blood 8 (1953), 916 - 922.
56. BRAUNSTEINER, H., K. FELLINGER und F. PAKESCH.:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Knochenmarks.
Dtsch. Arch. klin. Med. 200 (1953), 541 - 549.
57. BRAUNSTEINER, H., J. PAERTAN und N. THUMB.:
Studies on lymphocytic function.
Blood 13 (1958), 417 - 426.
58. BRAUNSTEINER, H. und S. SAILER.:
Über Veränderungen der Lymphocytengröße bei primär
chronischer Polyarthritits und ihre Beeinflussung durch
Cortison.
Wien. Z. inn. Med. 40 (1959 a), 1 - 6.
59. BRAUNSTEINER, H. und S. SAILER.:
Über Veränderungen der Lymphocytengröße durch Nikotin-
säure.
Wien. Z. inn. Med. 40 (1959 b), 6 - 10.

60. BRAUNSTEINER, H. und F. PAKESCH.:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Frage
der Blutplasmazellen.
Wien. Z. inn. Med. 41 (1960), 58 - 61.
61. BRAUNSTEINER, H., F. DIENSTL und S. SAILER.:
Das lymphocytenproblem. Med. Klin. 58 (1963), 652 - 655.
62. BRICHTA, G. und O. PANZER.:
Die Wirkung des Cortisons auf lymphatische Leukämiezellen.
Wien. Z. inn. Med. 35 (1954), 218 - 222.
63. BROCK, N. und HOHORST, H.I.:
Über die Aktivierung von Cyklophosphamid in vivo und in vitro.
Arzneim.-Forsch. 13 (1963), 1021 - 1031.
64. BÜNGELER, W.:
Die experimentelle Erzeugung von Leukämie, aleukämischen
Myelosen, Lymphadenosen und Lymphsarkom.
Klin. Wschr. 11 (1932), 1882.
65. BÜNGELER, W.:
Geschwülste und regulierte abhängige Wachstumstörungen
(Hyperplasien) im Rahmen der Cellular- und Relations-
pathologie.
Z. Krebsforsch. 58 (1951), 72 - 102.
66. BÜNGELER, W. und ROTTER, W.:
Blut und blutbildende Organe.
In: Staemmler - Kaufmann, Lehrbuch der spez. path.
Anat., Bd. I. Berlin 1955.
67. BURKHARDT, R.:
Die klinische Histologie der normalen und pathologischen
Erythropoese im menschlichen Knochenmark.
Fol. haemat. (München), (N.F.) 9, 353 (1964).
68. CAMBIAGGI, G. und S. LAMPERI.:
Boll. Soc. ital. ematol. 4 (1956), 228.
69. CAPE, R.D.T.:
Eosinophile cells of blood; general review.
Edinburgh M. J. 69 (1952), 374 - 384.
70. CAPE, R.D.T., E.P. CARRUTHERS, H.S. ROBINSON, R.A. PALMER und
H.N. INTOSH.:
Eosinopenic response to ACTH administred intravenously at
various rates.
Lancet 2 (1952), 111 - 112.

71. CAPE, R.D.T., J.W. THOMAS und R.A. PALMER.:
Effect of adrenal steroids on eosinophils.
Canad. Med. Ass. J. 66 (1952), 441 - 444.
72. CEBULLA, A.-M.:
Über die wechselnde Häufigkeit von toxischen Leber-
dystrophien wie Leberzirrhosen und ihre wahrscheinlichen
Ursachen.
Inaug. Diss. Humboldt-Universität Berlin, 1957.
73. CHIUNI, F. und C. TRAMONTANA.:
Sulla possibilità del trasporto passivo della
reticolocitosi.
Minerva med. 2 (1948), 49 - 51.
74. CHRISTENSEN, B. und J. OTTESEN.:
The age of leukocytes in the blood stream of patients
with chronic lymphatic leukaemia.
Acta haemat. (Basel) 13 (1955), 289.
75. COHNHEIM, J.:
Ein Fall von Pseudoleukämie.
Virch. Arch. path. Anat. 33 (1865), 451 - 454.
76. COLSKY, J., E.M. GREENSPAN und T.M. WARREN.:
Hepatic fibrosis in children with acute leukemia after
therapy with folic acid antagonists.
Arch. Path. (Chicago) 59 (1955), 198 - 206.
77. COOKE, J.V.:
The Occurrence of Leukemia.
Blood 9 (1954), 340 - 347.
78. COTTIER, H.:
Transfusionssiderose und allgemeine Hämochromatose.
Schweiz. med. Wschr. 82 (1952), 873 - 877.
79. COTTIER, H.:
Histopathologie der Wirkung ionisierender Strahlen auf
höhere Organismen (Tier und Mensch).
In: Handbuch der medizinischen Radiologie, Band II/2
(Strahlenbiologie).
Springer, Heidelberg-Berlin-New York, 1966. S.: 35 - 272.
80. CROIZAT, P., L. REVOL und G. RENDU.:
Étude statistique des lymphoses.
Sang 26 (1955), 341.
81. CRONKITE, E.P., C.R. JANSEN, H. COTTIER, K. RAI und C.R. SIPE.:
Lymphocyte production measured by extracorporeal irradiation
and labeling techniques.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 113 (1964), 566.

82. DALGAARD, J.B. und A. KÄSS.:
Congenital leukemia with cirrhosis of liver
(case and survery).
Acta path. microbiol. scand. 37 (1955), 465.
83. DAMESHEK, W. und GUNZ, F.:
Leukemia.
Grune & Straton, New York and London, 1958.
84. DANNENBERG, H.:
Zum Wirkungsmechanismus krebserzeugender Faktoren.
Dtsch. med. Wschr. 88 (1963), 605 - 616.
85. DEELMANN, H.T.:
Über die Retikulosen und das Problem der Leukaemien.
Schweiz. Z. Path. Bakt. 12 (1949), 137 - 144.
86. DEMMLER, K., A. GEORGII und L. THORN.:
Über die histologisch erfaßbare extramedulläre
Blutbildung bei myeloischen Leukämien.
12.Tagg. Dtsch. Ges. Hämatol. Berlin 1966.
87. DISSENS, J., M. LINQUETTE und A. MAY.:
Cancérologie.
3 (1957), 51.
88. DITTRICH, H.:
Zur Frage der eosinophilen Leukämie.
(Zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der Leukosen).
Acta haemat. (Basel) 7 (1952), 230 - 256.
89. DOERING, P., H. HARBERS und E. HARBERS.:
Untersuchungen über das Verhalten leukämischer Blut-
zellen nach in-vivo-Markierung ihrer DNS mit
Radiophosphor.
Klin. Wschr. 35 (1957), 31.
90. DÖLLE, W.:
Die Analyse von Gewichtsveränderungen der Leber mit
Hilfe der relativen Histometrie.
Virch. Arch. path. Anat. 325 (1954), 15 - 25.
91. DOMINICI, G.:
Sur la transformation myéloïde.
Comt. rend., Vol. LII (52), (1900), 949.
92. DOMINICI, G.:
Sur le plan de structure du système hémato-
poïétique des memmifères.
Arch. génér. de méd., (1906), 11.

93. DOUGHERTY, T.F.:
Effect of hormones on lymphatic tissue.
Physiol. Rev. 32 (1952), 379 - 401.
94. DOUGHERTY, T.F.:
Ann. N.Y. Acad. Sci. 56 (1953), 748.
95. DOUGHERTY, T.F. und J.A. FRANK.:
Quantitative and qualitative responses of blood
lymphocytes to stress stimuli.
J. Lab. clin. Med. 42 (1953), 530 - 537.
96. DOUGHERTY, T.F. und WHITE, A.:
Effect of pituitary adrenotropic hormone on lymphoid
tissue.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 53 (1943), 132.
97. DOUGHERTY, T.F. und WHITE, A.:
Evaluation of alterations produced in lymphoid tissue
by pituitary-adrenal cortical secretion.
J. Lab. clin. Med. 32 (1947), 584 - 605.
98. DOWNEY, H.:
The development of histiocytes and macrophages from
lymphocytes.
J. Lab. clin. Med. 45 (1955), 499 - 507.
99. DOWNEY, H. und J. STASNEY.:
Infektious mononucleosis; hematologic studies.
J. Amer. med. Ass. 105 (1935), 764 - 768.
100. DUBOIS-FERRIÈRE, H.:
Med. et. Hyg.
(Genève) 12 (1954), 186 und
Med. et. Hyg.
(Genève) 14 (1956 a), 342.
101. DUBOIS-FERRIÈRE, H.:
Traitement de la leucémie aiguë de l'adulte, des poussées
myéloblastiques de la leucémie chronique, de l'érythro-
leucémie et du lymphogranulome malin par des doses massives
de cortisone ou de prédnison.
Schweiz. med. Wschr. 86 (1956 b), 1460 - 1461.
102. DUBOIS-FERRIÈRE, H.:
Experimentelle und klinische Ergebnisse der Behandlung von
Hämoblastosen und Carcinomen mit Endoxan[®] allein oder in
Kombination mit Prednison.
Arzneim.-Forsch. 11 (1961), 202 - 207.

103. DUBOIS-FERRIÈRE, H., P. ZUMSTEIN, C. BOUVIER, J. KALACI, D. SORG, VAUTHIER und A. HAUSSER.:
Cortisone à doses massives et 6-mercaptapurine dans le traitement des leucémies aiguës de l'adulte; possibilité d'obtenir des remissions successives.
Paxis (Bern), 45 (1956), 93.
104. DUSTIN, P.:
Les substances cytostatiques et leur action sur l'hématopoïèse (Die zytostatischen Substanzen und ihre Wirkung auf die Hämatopoese).
In: Handbuch der gesamten Hämatologie, HEILMEYER, L. und HITTMER, A., Band III., 1. Teil, S. 3 - 47.
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin, 1960.
105. EDDY, E.E., S.E. STEWART, P. YOUNG und G.P. MIDER.:
Neoplasms in hamsters induced by mouse tumor agent passed in tissue culture.
J. nat. Cancer Inst. 20 (1958), 747.
106. EHRLICH, P.:
Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes.
August Hirschwald-Verlag, Berlin 1891.
107. EHRLICH, P. und LAZARUS, A.:
Die Anämie I., II., Leukämie, Pseudoleukämie, Hämoglobinämie.
In: NOTHNAGELS (H.) Spez. Pathol. u. Therapie Bd. 8.
Alfred Hölder-Verlag, Wien 1901.
108. ELIEL, L.P., O.H. PEARSON, B. KATZ und F.W. KRAINITZ.:
Fed. Proc. 9 (1950), 168.
(Fed. of Amer. Soc. for Exper. Biol. Wash.)
109. ELSON, L.A., D.A.G. GALTON und MORWENATILL.:
The Action of Chlorambucil (CB 1348) and BUSULPHAN (Myleran) on the Haematopoietic Organs of the Rat.
Brit. J. Haemat. 4 (1958), 355.
110. ENGELBRETH-HOLM, J.:
Übersicht über die Leukoseforschung der letzten Jahre.
Klin. Wschr. 17/II (1938), 993 - 998.
111. ENGELBRETH-HOLM, J.:
Spontaneous and experimental leukemia in animals.
Oliver & Boyd, London, 1942.
112. ENGELBRETH-HOLM, J.:
Ergebnisse der Leukoseforschung.
Erg. Inn. Med. 56 (1939), 267.

113. ERF, L.A.:
The disappearance of intravenously injected lymphocytes
in the absence of the gastrointestinal tract.
Amer. J. med. Sci. 206 (1940), 249.
114. FARBER, S., H. SCHWACHMANN, V. DOWNING, B. KENNEDY und
J. HYDE.:
Proc. First Clinical ACTH Conference I.
S. 328, Philadelphia 1950.
115. FEDER, I.A., L. GITMANN und J.B. HOFFMAN.:
Hemochromatosis.
Rev. Gastroenterol., N.Y. 17 (1950), 1048 - 1057.
116. FELDMANN, J.D.:
In vitro reaction of cells to adrenal cortical steroids
with special reference to lymphocytes.
Endocrinology 46 (1950), 552 - 562.
117. FELS, E.M. (bearbeitet von J. LORMANN).:
Statistische Methodenlehre.
Studentenwerk, München 1966.
118. FERRATA, A.:
Morfologia del sangue normale e pathologica.
Milano 1912.
119. FERRATA, A.:
Le Emopatie.
Soc. Ed. Libreria, Milano 1918.
120. FERRATA, A.:
Leukemi e tumori.
Athena 6 (1937), 399 - 441.
121. FESSAS, P., M.M. WINTROBE, R.B. THOMPSON und G.E. CARTWRIGHT.:
Treatment of acute leukemia with cortisone and corticotropin.
Arch. Int. Med. Chicago (A.M.A.) 94 (1954), 384 - 401. Ref.
Dtsch. med. Wschr. 80 (1955), 270 - 271.
122. FEYRTER, F.:
Über die Pathologie der vegetativen nervösen Peripherie
und ihre ganglionären Regulationsstätten.
Wilhelm Maudrich-Verl., Wien 1951.
123. FIESCHI, A.:
Ricerche sulle leucemie. IV. Reazione agli ormoni
retroipofisarie all'ergotamina.
Boll. Soc. med.-chir. Pavia 12 (1934).

124. FIESCHI, A.:
Vergangene und moderne Forschungen über die Leukämien
im Lichte der Ätiopathogenetischen Probleme.
Erg. inn. Med. 51 (1936), 386 - 442.
125. FISCHER, E.:
Int. Arch. Allergy, Suppl. 5 (1954), 73.
126. FISCHER, H.:
Myeloische Metaplasie und fötale Blutbildung und deren
Histogenese.
Jul. Springer-Verl., Berlin 1909.
127. FISCHER, W.:
Zur Kenntnis des primären Leberkrebses.
Zbl. allg. Path. path. Anat. 89 (1952/53), 203.
128. FISCHER, W.:
Über Leberkrebs und Leberzirrhose.
11. Vortragsreihe der Augsburger Fortbildungstage
für praktische Medizin, 1953.
129. FISCHLER, F.:
Physiologie und Pathologie der Leber.
2. Aufl. Jul. Springer-Verl., Berlin 1925.
130. FLASKÄMPER, P.:
Allgemeine Statistik. (Grundriß der Sozialwissenschaft-
lichen Statistik. Teil I.)
Richard Meiner-Verl., Hamburg 1960. 2. Aufl.
131. FLEISCHHACKER, H. und R. KLIMA.:
Zellbilder von Lymphknotenpunktaten und ihre diagnostische
Verwertbarkeit.
Münch. med. Wschr. 84 (1937), 661.
132. FORKNER, C.E.:
Leukemia and allied Disorders.
Macmillan Comp.-Verl., New York 1938.
133. FRAENKEL, E.:
Über die Beziehungen der Leukämie zu geschwulstbildenden
Prozessen des hämatopoetischen Apparates.
Virch. Arch. 216 (1914), 340 - 354.
134. FRANK, J.A. und T.F. DOUGHERTY.:
Effect of graded amounts of epinephrine on normal and stress
lymphocytes of intact and adrenalectomized mice.
J. Lab & Clin. Med. 45 (1955 a), 485 - 488.

135. FRANK, J.A. und T.F. DOUGHERTY.:
Lymphocyte response to various stressors.
J. Lab. & Clin. Med. 45 (1955 b), 876 - 880.
136. FRIEDMANN, A.B. und MEYER, L.M.:
Observations on over one hundred cases of myelogenous
and lymphatic leukemia.
Radiology 44 (1945), 341.
137. GALL, M.P., J. INNES und H. ROSSIGNOL:
A survey of 647 cases of leukemia 1938 - 1951.
Brit. med. J. (1953), 505.
138. GEORGI, A.:
Virusätiologie von Leukämien.
Blut 8 (1962), 470 - 487.
139. GEORGI, A., H. DEMMLER und L. THORN:
Über Beziehungen zwischen leukotischen Organveränderungen
und leukämischem Blut bei Myelosen.
Virch. Arch. path. Anat. 349 (1970), 84 - 92.
140. GERHARTZ, H.:
Cytostatica und ihre Wirkung auf Haemopoese, Haemoblastosen
und Geschwülste.
Habilitationsschrift, Berlin 1952.
141. GERHARTZ, H.:
Vergleichende Testungen von Cytostatica am peripheren
Blut und Knochenmark der Ratte.
Blut, 5 (1959 a), 360 - 366.
142. GERHARTZ, H.:
Die Chemotherapie der Hämoblastosen.
Ärztl. Wschr. 14 (1959 b), 255 - 260.
143. GERHARTZ, H.:
Experimentelle und klinische Ergebnisse mit dem Cytostaticum
Endoxan bei Hämoblastosen und Carcinomen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 65. Kongress. (1959 c), 219 - 222.
144. GERHARTZ, H.:
Die Corticosteroid-Therapie der Hämoblastosen.
Ärztl. Wschr. 15 (1960), 7 - 12.
145. GERHARTZ, H., D. ALGENSTAEDT und I. KESSEL:
Grundlagen zur Chemotherapie mit Endoxan.
Internist (Berlin), 1 (1960), 278 - 292.
146. GERLACH, W.:
Die Kreislaufstörungen der Leber.
In: HENKE, F. und O. LUBARSCHE: Handbuch der speziellen patho-
logischen Anatomie und Histologie. Bd. V/1. Teil. S. 71 - 242.
Jul. Springer-Verl., Berlin 1930.

147. GILLMAN, J. und GILLMAN, T.:
Nature (Lond.) 154 (1944), 148.
148. GILLMAN, J. und GILLMAN, T.:
Arch. Path. 40 (1945 a), 239.
149. GILLMAN, J., J. MANDELSTAM und GILLMAN, T.:
Comparison of chemical and histological estimations of
iron and copper content of livers of Africans in relation
to pathogenesis of cytosiderosis and cirrhosis
(hemochromatosis).
South African J. M. Sci. 10 (1945 b), 109.
150. GILLMAN, J. und GILLMAN, T.:
The pathogenesis of cytosiderosis (hemochromatosis)
as evidenced in malnourished Africans. Gastroenterology
8 (1947), 19. (a)
151. GILLMAN, J., GILLMAN, T., MANDELSTAM, J. und GILBERT, C.:
Nature (Lond.) 159 (1947), 875. (b)
152. GILLMAN, T. und A.C. IVY.:
Gastroenterology 9 (1947), 162. (c)
153. GLOGNER, P.:
Das pathologisch-anatomische Bild der Leukämien 1940 - 1961.
Dtsch. med. Wschr. 89 (1964), 568 - 573.
154. GOLDBERG, G.M. und RUBENSTONE, A.I.:
A study of malignant lymphomas and leukemias. I. The
significance of liver portal space "infiltration" in
lymphogenous leukemia (with reference to the involvement
of the lymphatics).
Cancer 13 (1960 a), 513 - 519.
155. GOLDBERG, G.M. und RUBENSTONE, A.I.:
A study of malignant lymphomas and leukemias. II. A
diagnostic approach to lymphogenous leukemia and myelo-
genous leukemia (with reference to the involvement of the
lymphatics).
Cancer 13 (1960 b), 520 - 527.
156. GOLDBERG, G.M., A.I. RUBENSTONE und O. SAPHIR.:
A study of malignant lymphomas and leukemias. III.
Stem cell, blast cell and monocytic leukemias
(with reference to their lymphogenous or myelogenous
origin).
Cancer 14 (1961), 21 - 29.
157. GOLDBERG, G.M.:
A study of malignant lymphomas and leukemias. VI.
Lymph stasis versus lymphogenous leukemia of the spleen.
Cancer 15 (1962), 882 - 889.

158. GOLDBERG, G.M. und BENYAMIN EMANUEL.:
A study of malignant lymphomas and leukemias. VII.
Lymphogenous leukemia and lymphosarkoma involvement
of the lymphatic and hemic bed, with reference to
differentiating criteria.
Cancer 17 (1964), 277 - 287.
159. GOLDBERG, G.M. und S. LANG.:
A study of malignant lymphomas and leukemias. VIII.
The relation between the white-cell content of the
peripheral blood and the involvement of the hemic
and lymphatic beds of the spleen and liver.
Dapim Refuim 24 (1965), 5 - 6 (3 - 5). (Hebr.)
Eine Photokopie (Univ.-Bibl. Jerusalem) mit Auszug und
Tabellen-Subskripten in Englisch liegt in der Univ.-Bibl.
München vor. Ein Excerptum in Englisch auch in:
Excerpta Medica Cancer, 1966 II., Nr. 4549.
160. GOLDBERG, G.M.:
A study of malignant lymphomas and leukemias. XI.
The effect of therapy on the peripheral blood white-cell
content (PBWCC) and the leukemic-cell involvement of
the hemic and lymphatic beds of the spleen and liver.
Scientific session of the annual meeting of the american
society of clinical pathologist, Oktober 1964.
Amer. J. clin. Path. 42 (1964), 517.
161. GOLDMANN, Edwin E.:
Die äußere und innere Sekretion des gesunden Organismus
im Lichte der "vitalen Färbung".
Beitr. klin. Chir. 64 (1909), 192 - 265 (Tübingen).
162. GOLDMANN, Edwin E.:
Beitr. klin. Chir. 78 (1912), 1 - 108 (Tübingen).
163. GOWANS, J.L.:
The effect of the continuous re-infusion of lymph
and lymphocytes on the output of lymphocytes from the
thoracic duct of unanaesthetized rats.
Brit. J. exp. Path. 38 (1957), 67 - 78.
164. GREEN, R.A. und DIXON, H.:
Expectancy for life in chronic lymphatic leukemia.
Blood. 25 (1965), 23 - 30.
165. GROSS, L.:
A filterable agent recovered from AK-Leukemie extracts
causing salivary gland carcinomas in C 3 H mice.
Proc. Soc. exp. Biol. 83 (1953), 414.
166. GROSS, R., R. WILDHACK und STEINER, H.:
Klinisch-statistische Übersicht über 900 Leukosen.
Dtsch. med. Wschr. 83 (1958), 1974 - 1982.

167. GRUBER, G.B.:
Die Leber bei Erkrankungen des blut- und lymphbildenden
Gewebs-Apparates.
In: HENKE, F. und O. LUBARSCH: Handbuch der speziellen
pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. V/1. Teil
S. 631 - 686.
J. Springer-Verl., Berlin 1930.
168. GRUNDMANN, E.:
Beitrag zur DNS-Synthese im Interphasekern und zum Thema
"Ruhekerngift-Wirkung".
In: Grundlagen und Praxis chemischer Tumorbehandlung.
Zweites Freiburger Symposium.
Herausgegeben von J. PIRWITZ. S. 187 - 190.
J. Springer-Verl., Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954.
169. GRUNDMANN, E.:
Experimentelle Untersuchungen über die funktionelle
Cytomorphologie der lymphatischen Strukturen bei Ent-
zündung sowie unter Cortison und DOCA.
Beitr. path. Anat. 119 (1958 a), 377 - 432.
170. GRUNDMANN, E.:
Die Bildung der Lymphocyten und Plasmazellen im
lymphatischen Gewebe der Ratte.
Beitr. path. Anat. 119 (1958 b), 217 - 262.
171. GRUNDMANN, E.:
Der morphologische Nachweis von zwei Lymphocytensystemen
beim Menschen.
Klin. Wschr. (1959), 941 - 946.
172. GRUNDMANN, E.:
Neuere Befunde über Entstehung und Bedeutung der
Lymphocyten.
Dtsch. med. Wschr. 85 (1960), 741 - 746.
173. GUGLIELMO DI, G.:
Le eritrimie.
Haematologica (Palermo), 9 (1928), 6.
174. GUGLIELMO DI, G.:
Haematologica (Palermo) 17 (1936), 6.
175. GUNZ, F.W. und R.F. HOUGH.:
Acute leukemia over the age of fifty. A study of its
incidence and natural history.
Blood 11 (1956), 882.

176. HADDOW, A.:
Experimental and clinical aspects of the action of various carbolytic acid derivatives in the aromatic nitrogen mustard series.
In: Leukaemia Research. CIBA foundation Symposium. J. & A. Churchill, Ltd., London 1954. S. 196 - 204.
177. HALL, E.M., A.Y. OLSEN und F.E. DAVIS.:
Portal cirrhosis; clinical and pathologic review of 782 cases from 16.600 necropsies.
Amer. J. Path. 29 (1953), 993 - 1027.
178. HAMILTON, L.D.:
Metabolic stability of PNA and DNA in human leukemic leukocytes.
In: Henry Ford Hosp. Internat. Symposium: The Leukemias. Academic Press, New York 1957.
179. HAMILTON, L.D.:
Control and functions of the lymphocyte.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 73 (1958), 39.
180. HAMILTON-PATERSON, J.L.:
Preleukaemic anaemia.
Acta haemat. (Basel), 2 (1949), 309 - 316.
181. HAMMAR.:
Primäres und rotes Knochenmark.
Anat. Anz., Bd. 19, (1901).
182. HAMPEL, K.E.:
Über Komplikationen bei Lymphadenosen.
Münch. Med. Wschr. 105 (1963), 2.228 - 2.232.
183. HANSEN, H.G.:
Die Physiologie des Lymphocytenwechsels und seine Beeinflussbarkeit durch Hormone des Hypophysen-Adrenalin-systems.
Georg Thieme-Verl., Stuttgart 1958.
184. HARWERTH, H.G., H.E. SCHMITT und P. OBRFCHT.:
Akute und chronische Lymphadenose.
In: HEILMEYER, L., A. HITTMAIR: Handbuch der gesamten Hämatologie. Bd. IV/2. Teil, S. 371 - 506.
Urban & Schwarzenberg-Verl., München-Berlin 1963.
185. HÄSSIG, A.:
Über Leberzirrhose bei Leukämie.
Inaug. Diss. Univ. Zürich, 1947 und Schweiz. Zschr. Path. Bakt. 10 (1947), 667 - 684.

186. HAUS, E.:
Endokrines System und Blut.
In: HEILMEYER, L. und A. HITTMAYER: Handbuch der gesamten
Hämatologie. Bd. II., 2 Teil, 1. Halbbd. S. 181 - 286.
Urban & Schwarzenberg-Verl., München-Berlin, 1959.
187. HAUSMANN, A.:
Proc. 6th Internat. Congr. Internat.
Soc. Hematology. Grune & Stratton, New York, 1958, S. 55.
188. HAYHOE, F.G.J.:
Leukemia.
J. & A. Churchill, Ltd., London 1960.
189. HECHTER, O. und S. JOHNSON.:
In vitro effect of adrenal cortical extract upon
lymphocytolysis.
Endocrinology 45 (1949), 351 - 369.
190. HECKNER, F.:
Cortisonwirkung auf das Zellsubstrat der Antikörper-
bildung.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 62 (1956), 535 - 537.
191. HEILMANN, D.H.:
The effect of 11-dehydro-17-hydroxy-corticosterone
and 11-dehydro-corticosterone on lymphocytes in tissue
culture.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 20 (1945), 310.
192. HEILMEYER, L.:
Die reaktiven und neoplastischen Erkrankungen des Blutes.
Münch. Med. Wschr. 92 (1950), 89 - 97.
193. HEILMEYER, L.:
Therapie der neoplastischen Blutkrankheiten.
Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 10 (1954), 159 - 179.
194. HEILMEYER, L. und BEGEMANN, H.:
Handbuch Inn. Med., Band II. "Blut und Blutkrankheiten".
J. Springer-Verl., Berlin-Göttingen-Heidelberg 1951.
195. HEILMEYER, L., G. MÖSSNER und K. HESS.:
Die lymphatische Leukämie.
Klin. Wschr. 37 (1959), 790 - 794.
196. HENNEMANN, H.H. und K. DÖRING.:
Leukämiestudien I & IV.
Z. ges. inn. Med. 10 (1955), 42 und
Z. ges. inn. Med. 11 (1956), 436.

197. HENNING, N.:
Beobachtungen zur Pathogenese der akuten Myeloblasten-
Leukämie.
Dtsch. Arch. klin. Med. 178 (1936), 538.
198. HILL, M.:
Reutilization of Lymphocyte Remnants by Reticular Cells.
Nature (Lond.), 183 (1959), 1059.
199. HILL, M. und J. JAKUBICKOVA.:
Intercellular passage of DNA as revealed in bone marrow
autoradiographs.
Exp. Cell. Res. 26 (1962), 541 - 551.
200. HIRSCHFELD, H.:
Die generalisierte aleukämische Myelose und ihre Stellung
im System der leukämischen Erkrankungen.
Z. klin. Med. 80 (1914), 126.
201. HIRSCHFELD, H.:
Leukämie und verwandte Zustände.
In: A. SCHITTENHELM'S: Handbuch der Krankheiten des Blutes
und der blutbildenden Organe.
Bd. I. J. Springer-Verl., Berlin 1925.
202. HIRSCHFELD, H.:
Züchtungsversuche mit leukämischem Blut.
Fol. haemat. (Leipzig), 34 (1927), 39.
203. HOFF, F.:
Über den Einfluss von Bakterieneiweiß auf das Blut.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 41 (Wiesbaden), (1929), 208 - 211.
204. HOFF, F.:
Klinische Physiologie und Pathologie.
G. Thieme-Verl., Stuttgart 1962 (6. Aufl.), S. 318.
205. HOFF, F.:
Zusammenhänge zwischen Blutmorphologie und humoral-chemischen
Verhältnissen des Blutes.
Erg. inn. Med. 46 (1934), 1.
206. HOFF, F.:
"Aussprache" zum Diskussionsvortrag von Dr. Kissling.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 47 (Wiesbaden), (1935), 234 - 236.
207. HOFF, F.:
Myeloische Insuffizienz.
Z. klin. Med. 140 (1941), 128 - 157.
208. HOFFMANN, L. und M. TAUBERT.:
Zur Frage der medullären Verlaufsform chronischer lymphatischer
Leukämien.
Medizinische 46 (1958), 1865 - 1867.

209. HOLZNER, H., E. RISSEL und K. SPRINGER.:
Zur Ätiologie und Todesursache der verschiedenen Formen
der Leberzirrhose.
Dtsch. med. Wschr. 81 (1956), 264 - 267.
210. HORSTER, J.A.:
Die Kortikosteroid-Behandlung hämatologischer und
verwandter Erkrankungen.
G. Thieme-Verl., Stuttgart 1961.
211. HUGHES, R., A.J. MAY und WIDDICOMBE, J.G.:
The output of lymphocytes from the lymphatic system of
the rabbit.
J. Physiol. 132 (1956), 384.
212. HUMBLE, J.G., W. JAYNE und P. PULVERTAFT.:
Biological Interaction between lymphocytes and other
cells.
Brit. J. Haem. 2 (1956), 283.
213. HUTH, E.F.:
Die Bedeutung der sog. Spontanheilungen und Remissionen
für die Therapie und Pathogenese der Leukosen und malignen
Tumoren.
Z. Krebsforschung, 58 (1952), 524 - 575.
214. HYMAN, C.B. und P. STURGEON.:
Prednison therapy of acute lymphatic leukemia in children.
Cancer 9 (1956), 965.
215. INTROZZI, P. und G. MARIONE.:
Sang (Paris) 27 (1956), 646 - 663.
216. JACKSON, H. jr. und F. PARKER jr.:
Hodgkin's disease and allied disorders.
New York, Oxford Univ. Press 1947.
217. JAFFÉ, H.:
Über die extramedulläre Blutbildung bei anämischen Mäusen.
Beitr. path. Anat. 68 (1921), 224 - 257.
218. JANSSEN, W.:
Zur Topik und Ausbreitung der Leukämien im Lymphknoten-
system.
Virch. Arch. path. Anat. 329 (1956/57), 13 - 34.
219. JORDAN, H.E.:
The origin and fate of plasmacytes.
Anat. Rec. 119 (1954), 325.
220. KASS, E.H. und M.H. KENDRIK.:
Fed. Proc. 11 (1952), 472.
(Fed. of Amer. Soc. for Exper. Biol. Wash.)

221. KELLNER, B., K. LAPIS und S. ECKHARDT.:
Lymphknotengeschwülste.
Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften.
Budapest 1966.
222. KETTLER, L.H.:
Zur Frage der Pathogenese der Zellenhäufung im
interlobulären Lebergewebe.
Virch. Arch. path. Anat. 306 (1940), 70 - 87.
223. KETTLER, L.H.:
Die Leber.
In: KAUFMANN, E. und STAEMMLER: Lehrbuch der speziellen
pathologischen Anatomie. Bd. II., 2. Teil, S. 913 - 1260.
Walter de Gruyter & Co.-Verlag., Berlin 1958.
224. KILLMANN, S.A.:
Auto-aggressive leukocyte agglutinins in leukaemia and
chronic leukopenia.
Acta med. scand. 163 (1959 a), 207.
225. KILLMANN, S.A.:
On the occurrence of leukocyte agglutinins.
Acta med. scand. 163 (1959), (b), 442.
226. KINDRET, J.E.:
A quantitative study of the lymphoid organs of the albino rat.
Amer. J. Anat. 62 (1938), 453.
227. KIRCHHEIMER, H.F., A.M. DESS und R.G. SPERRELL:
Attempts at passive transfer of tuberculin type of
sensitivity with living granulocytes.
Amer. Rev. Tuberc. 64 (1951), 516 - 519.
228. KLIMA, P.:
Grundlagen für eine Neuordnung der Hämatologie zellulärer
Reaktionen im lymphatischen Apparat.
Wien. Z. inn. Med. 33 (1952), 125 - 135.
229. KLIMA, P.:
Probleme bei der Behandlung der chronischen Leukämie
des Erwachsenen.
Wien. klin. Wschr. 73 (1961), 153 - 156.
230. KNOLL, W.:
Die embryonale Blutbildung beim Menschen.
Zellkofer St. Gallen. Jahrb. der St.-gallischen naturf.
Gesellschaft, 1950.
231. KNOLL, W.:
Die Entwicklung des blutbildenden Gewebes und des Blutes
beim Menschen.
In: HEILMEYER, L. und A. PITTMER: Handbuch der gesamten
Hämatologie. Bd. I., S. 36 - 49.
Urban & Schwarzenberg-Verlag, München-Berlin-Wien, 1957.

232. KOLLER, S.:
Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen.
Dietrich Steinkopff-Verl., Darmstadt.
3. ergänzte Aufl., 1953.
233. KOPAČ, Z.:
Mischleukämien und ihre Bedeutung für die Frage über
das Wesen der Leukämien.
Frankf. Z. Path. 56 (1942), 351 - 368.
234. KOPAČ, Z.:
Über die Bedeutung der Megakaryocytenleukämien.
Virch. Arch. path. Anat. 310 (1948), 660 - 677.
235. KOPROWSKI, H., und M.V. FERNANDES.:
Autosensitization reaction in vitro. Contactual
agglutination of sensitized lymph node cells in
brain tissue culture accompanied by destruction
of glial elements.
J. exp. Med. 116 (1962), 467 - 476.
236. KORINTH, E.:
Immunologische Untersuchungen bei Bluterkrankungen.
Blut 9 (1963), 20 - 42.
237. KOSTICH, N.D. und RAPPAPORT, H.:
Diagnostic significance of the histologic changes in
the liver and spleen in leukemia and malignant lymphoma.
Cancer 18 (1965), 1214 - 1232.
238. KRIPPAEHNE, M.L. und E.E. OSGOOD.:
Studies of the influence of cortisone and hydrocortisone
of human leukocytes in culture and in eosinophilic
leukemia.
Acta haemat. 13 (1955), 145 - 152.
239. KURPJUEIT, O.:
Zur Diagnose von Knochenmarkmetastasen bei malignen
Tumoren aus dem Blutbefunde. (Über myeloide Umwandlung
der Milz, Leber und Lymphdrüsen).
Dtsch. Arch. klin. Med. 77 (1903), 5 - 6.
240. KYLE, R.A., J.M. KIELY und I.M. STICKNEY.:
Acquired Hemolytic Anemia in Chronic Lymphocytic
Leucemia and the Lymphomas.
Arch. intern. Med. 104 (1959), 61.
241. LANDSTEINER, K. und M.W. CHASE.:
Experiments on transfer of cutaneous sensitivity to
simple compounds.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 49 (1942), 688 - 690.
242. LANGER, E. und HONUS, V.:
Beitrag zur Häufigkeit der Leberzirrhosen nach Unter-
suchungen am Sektionsgut.
Ärztl. Forschg. 8 (1954), 514 - 516.

243. LAWRENCE, H.S.:
Transfer in humans of delayed skin sensitivity to
stretococcal M substance and to tuberculin with
disrupted leukocytes.
J. clin. Invest. 34 (1955), 219 - 230.
244. LAWRENCE, H.S.:
Delayed typ of allergie inflammatory response.
Amer. J. Med. 20 (1956), 428 - 447.
245. LAWRENCE, J.H.:
Symposium on efficacy of new drugs; treatement of
chronic leukemia.
Med. Clin. N.Amer. 38 (1954), 525 - 540.
246. LAWRENCE, J.H. und W.G. DONALD jr.:
The Incidence of Cancer in Chronic Leukemia and
in Polycytemia Vera.
Amer. J. Med. Sci. 237 (1959), 488.
247. LAWRENCE, J.H., B.V.A. LOW-BEER und J.W. CARPENDER.:
Chronic lymphatic leukemia: A study of 100 patients
treated with radioactive phosphorus.
J. Amer. med. Assoc. 140 (1949), 585.
248. LEAVELL, B.S.:
Chronic leukemia: A study of the incidence and factors
influencing the duration of life.
Amer. J. med. Sci. 196 (1938), 329 - 340.
249. LEIBER, B.:
Der menschliche Lymphknoten.
Urban & Schwarzenberg-Verl., München-Berlin, 1961, S. 130.
250. LENAZ, L.:
Il concetto della leucemia.
Haematologica (Pavia), 3 (1922), 173.
251. LENNERT, K.:
Über die Erkennung von Keimzentrumszellen im
Lymphknotenausstrich.
Klin. Wschr. 35 (1957), 1130 - 1132.
252. LENNERT, K.:
Pathologie der Halslymphknoten.
J. Springer-Verl., Berlin-Göttingen-Heidelberg. 1964.
253. LENNERT, K. und K. NAGAI.:
Quantitative und qualitative Gitterfaserstudien im
Knochenmark. III. Mitteilung. Chronische lymphatische
Leukämie.
Virch. Arch. path. Anat. 340 (1965), 25 - 34.

254. LENNERT, K. und W. REMMELE.:
Karyometrische Untersuchungen an Lymphknoten-
zellen des Menschen. I. Germinoblasten, Lymphoblasten und
Lymphocyten.
Acta haemat. (Basel) 19 (1958), 99 - 113.
255. LIBANSKÝ, J., V. BRABEC, VI. CHUDUMEL, M. SVOBODA und
J. SOCHMAN.:
Unsere Erfahrungen mit der Therapie der malignen
Lymphome.
Čas. lēk. Čes. 40/41 (1959), 1284 - 1293.
256. LINKE, A. und W. ULMER.:
Klinischer Vergleich röntgenbestrahlter und chemisch
behandelter Lymphogranulomatosen und Leukämien.
Dtsch. Arch. klin. Med. 200 (1953), 264.
257. LÖWIT, M.:
Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes.
Jena 1892.
258. LÖWIT, M.:
Über färberische Differenzen zwischen der Mastzellen-
granulation und der Haemamoeba leucaemiae magna.
Beitr. path. Anat. 33 (1903), 113 - 122.
259. LUBARSCH, O.:
Demonstration im Anschluß an den von GUDZENT vorgetragenen
Fall von Tuberkulose mit leukämischem Blutbefund.
Dtsch. med. Wschr. 48 (1922), 787 - 788.
260. LUBARSCH, O.:
I. Referat über "Die Entzündung".
Zbl. allg. Path. path. Anat. 33 (1923), 561 - 562.
261. LUNZENAUER, K.:
Über die hämatogenen Leberzirrhosen auf Grund von
statistischen Erhebungen an 26.515 Sektionen.
Frankf. Z. Path. 67 (1956), 337 - 346.
262. LYMPHOLOGY.:
Official organ of the International Society of
Lymphology. Volume 1, No 1, March 1968.
Georg Thieme-Verl., Stuttgart.
263. MANNABERG, J.:
Kongr. inn. Med. 252 (1896).
264. MANNABERG, J.:
Mitt. Dtsch. Ges. inn. Med., Wien (1902).

265. MANNICK, J.A. und R.H. EGDAHL.:
Ribonucleic acid in "transformation" of lymphoid cells.
Science 137 (1962), 976 - 977.
266. MARCHAND, F.:
Über die Herkunft der Lymphocyten und ihre Schicksale
bei der Entzündung.
Verh. Dtsch. path. Ges. 16. Tagg. (1913), 5.
267. MARCHAND, F.:
Die örtlichen reaktiven Vorgänge.
In: KREHL-MARCHAND: Handbuch d. allg. Path. Bd. 4,
Abt. I., S. 78. Leipzig 1924.
268. MASSHOFF, W.:
Die physiologische Regeneration.
In: BÜCHNER, F., E. LETTERER und F. ROULET:
Handbuch der allgemeinen Pathologie.
VI/I. Entwicklung, Wachstum. Kap.: Lymphocyten, S. 477.
269. MASSHOFF, W. und RIECKERT, O.:
Vergleichende Cyto- und Histologie am leistungsgesteigerten Lymphknoten.
Frankf. Z. Path. 65 (1954), 43 - 61.
270. MAXIMOW, A.:
Über embryonale Entwicklung der Blut- und Bindegewebszellen bei den Säugetieren.
Verh. anat. Ges. 22. Verslg. Berlin 1908.
271. MAXIMOW, A.:
Über die Entwicklung der Blut- und Bindegewebszellen beim Säugetierembryo.
Fol. haemat. (Lpz.), 4 (1907).
272. MEISTER, H.P.:
Vergleichende Untersuchungen über die Leberzirrhose in München, Zürich und Chicago.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 51 Tagg. (1967), 421 - 424.
273. MELE, V. und R. TADDENINI.:
Boll. Soc. Ital. Ematol. 3 (1955), 107.
274. MELLI, G.:
Die Chemotherapie der Hämoblastosen.
Arzneim.-Forsch., 10 (1960), 374 - 379.
275. METTENLEITER, M.W., I.H. MANNHEIM und P.R. BORCHARDT.:
Isolation of viral agents from human blood and their relationship to lymphatic leukemia.
Oncologia 16 (1963), 307 - 311.

276. MEYER-LAACK, H.:
Leukämie und Karzinomgenese.
Arch. Geschwulstforsch. 3 (1951), 18 - 31.
277. MIESCHER, P. und VORLAENDER, K.O.:
Immunopathologie in Klinik und Forschung und das
Problem der Autoantikörper.
G. Thieme-Verl., Stuttgart 1961.
Kapitel: MIESCHER, P.: Die Immunohämatologie der
Leukocyten und Thrombocyten. S. 160 - 250.
278. MILLER, F.R. und TURNER, D.L.:
The action of specific stimulators on the haemopoietic
system.
Amer. J. med. Sci. 206 (1943), 146.
279. MILLIAN, J.S., D.G. MILLER und M. SCHAEFFER.:
Viral complement-fixing antibody in patients with
Hodgkin's disease, lymphosarcoma, reticulum cell
sarcoma and chronic lymphatic leukemia.
Cancer 18 (1965), 674 - 678.
280. MINOT, G.R. und ISAACS, R.:
Lymphatic leukemia; age incidence, duration and
benefit derived from irradiation.
Boston M.a.S.J. 191 (1924), 1.
281. MINOT, G.R. und ISAACS, R.:
Transfusion of lymphocytes.
Amer.J.med. Ass. 84 (1925), 1713.
282. MOERTEL, Ch.G. und A.B. HAGEDORN.:
Leukemia or lymphoma and coexistent primary malignant
lesions.
Blood 12 (1957), 788.
283. MOESCHLIN, S.:
Die Milzpunktion.
Benno Schwabe-Verl., Basel 1947.
284. MOESCHLIN, S. und K. ROHR.:
Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung
der Myelose als Neoplasma. (Kapitel: Beziehungen zwischen
absoluter Leukämiezellenzahl und Milzgröße). Leber und
Lymphknotenbeteiligung.
Erg. inn. Med. Kinderheilk. 57 (1939), 723 - 821.
285. MOFFIT, H.C. Jr. und J.H. LAWRENCE.:
Chronic leukemia of long duration.
Ann. intern. Med. 30 (1949), 778 - 790.

286. MOLLIER, S.:
Die Blutbildung in der embryonalen Leber des Menschen
und der Säugetiere.
Arch. mikrosk. Anat. 74 (1909), 474 - 524.
287. MORCZEK, A.:
Morphologische Veränderungen der Blutzellen.
In: CATSCH, A., H. COTTIER, T. MAKINODAN, A. MORCZEK,
E.C. POLLARD, R. RUGH, R.M. SIEVERT, G.A. SWEDJEMARK
und J.C. WILSON.:
Handbuch der medizinischen Radiologie.
Bd. 11/2. Strahlenbiologie. S. 273 - 302.
J. Springer-Verl., Heidelberg-Berlin-New York 1966.
288. MORSIANI, M. und R. LUCCI.:
Farmaco, Pavia 8 (1953), 379.
289. MOSSE, M.:
Über Polycythämie mit Urobilinikterus und Milztumor.
Dtsch. med. Wschr. 33 (1907), 2175.
290. MUEHRCKE, R.C., T.W. STAPLE und R. M. KARK.:
Epinephrine eosinopenia in surgically induced
Addison's disease.
J. Lab. clin. Med. 40 (1952), 169 - 173.
291. MUIR, R. und DUNN, J.S.:
Iron Content of Organs in Bronzed Diabetes.
J. Path. Bact. 19 (1914), 226 - 238.
292. MUIR, R. und DUNN, J.S.:
The absorption of Iron from the organs after hemolysis.
J. Path. Bact. 20 (1915), 41.
293. MUIRHEAD, E.E., G. CRASS, F. JONES und J.M. HILL.:
Iron overload (hemosiderosis) aggravated by blood
transfusions.
Arch. Intern. Med. (Chicago) 83 (1949), 477.
294. MÜLLER, D.:
Das Verhalten der Nukleinsäuregehaltes in Leukämie-
zellen unter cytostatischer Behandlung. III rd
International Congress of Chemotherapy. Proc. Vol. II.
S. 1126 - 1130.
G. Thieme-Verl., Stuttgart 1964.
295. MURPHY, W.P.:
The parenteral use of liver extract in pernicious
anemia.
AmerJ.med. Ass. 98 (1932), 1051 - 1060.

296. MURPHY, W.P. und MINOT, G.R.:
Treatment of pernicious anemia by a special diet.
Amer. J. med. Ass. 87 (1926), 470 - 476.
(Reprinted in Blood 3 (1948), 8 - 21.
297. NAEGELI, O.:
Leukämie (Monogr.), Nothnagels Sig 1913.
298. NAEGELI, O.:
Leukämie (Leukozytämie).
Erg. Med. 1 (1920), 11.
299. NAEGELI, O.:
Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.
J. Springer-Verl., Berlin 1931.
300. NEIL, A.L. und F.J. DIXON.:
Immunohistochemical Detection of Antibody in
Cell-Transfer Studies.
Arch. Path. (A.M.A.) 67 (1959), 643 - 649.
301. NEUMANN, E.:
Ein Fall von Leukämie mit Erkrankung des Knochenmarkes.
Arch. Heilk. 11 (1870), 1.
302. NEUMANN, E.:
Über myelogene Leukämie.
Berl. klin. Wschr. 15 (1878), 69, 87, 115, 131.
303. NEUMANN, E.:
Über die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung.
Zbl. med. Wissensch. (1868); Arch. Heilk. 10 (1869). (a).
304. NEUMANN, E.:
Über pathologische Veränderungen des Knochenmarkes.
Zbl. med. Wissensch. (1869). (b).
305. NEUMANN, E.:
Über Blutregeneration und Blutbildung.
Z. klin. Med., 3 (1881).
306. NUNES, M.A.:
A histogénese da cirrose póshepatite.
Gaz. méd. port. 4 (1951), 712 - 735.
307. NUNES, M.A.:
Über die Histopathogenese der posthepatitischen Leberzirrhose
unter besonderer Berücksichtigung der Neubildung einer
pseudolobulären Grenzplatte.
Beitr. path. Anat. 113 (1953), 271 - 291.
308. OBRECHT, P.:
Die Therapie der bösartigen Blutkrankheiten.
Therapiewoche, März 1961. 363 - 373.

309. ØDEGAARD, A.E.:
A case of chronic lymphatic leukemia, with 35 years survival.
J. Oslo City Hosp. 5 (1955), 140.
310. ORTH, J.:
Berl. klin. Wschr. 55 (1918), 724.
311. OSGOOD, E.E.:
Number and Distribution of Human Hemic Cells.
Blood 9 (1954), 1141 - 1154.
312. OSGOOD, E.E.:
Antiglobulin-Positive Hemolytic Anemias.
Arch. intern. Med. 107 (1961), 313.
313. OSGOOD, E.E., A.J. SEAMAN, H. TIVEY und D.A. RIGAS.:
Duration of life and of the different stages of maturation of normal and leukemic leukocytes.
Rev. Hemat. 9 (1954), 543.
314. OSGOOD, E.E., A.J. SEAMAN und H. TIVEY.:
Comparative survival times of x-ray treated versus P-32 treated patients with chronic leukemias under the program of titrated, regulary spaced total-body irradiation.
Radiology 64 (1955), 373 - 380.
315. OSOGOE, B., Y. MONDEN und H. ITO.:
Etude quantitative de la production cellulaire par le système thymo-lymphatique du rat.
Sang 28 (1957), 729 - 737.
316. OTTESEN, J.:
On the age of human white cells in peripheral blood.
Acta physiol. scand. 32 (1954), 75.
317. PADAWER, J. und A.S. GORDON.:
Eosinopenia and degenerating eosinophilic leukocytes in blood.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 80 (1952 a), 581 - 582.
318. PADAWER, J. und A.S. GORDON.:
Mechanism for eosinopenia induced by cortisone and by epinephrine.
Endocrinology 51 (1952 b), 52 - 58.
319. PALME, G. und LISS, E.:
Wirkung alkylrierender Substanzen auf den Lebenszyklus von Ehrlich-Tumorzellen; autoradiographische Studien.
Europ. J. Cancer 1 (1965), 245 - 251.

320. PALTAUF, R., E. FREUND und C. STERNBERG.:
Die Pathologie des Blutes. Allgemeine Pathologie
d. Blutkreislaufs, d. Lymphströmung und d. Atmung.
In: KREHL, L und F. MARCHAND: Handbuch d. allg.
Pathol. Bd. 2. Abt. I., Leipzig 1912, Abt. II.,
Leipzig 1913.
321. PALTAUF, R.:
Die Leukosarkomatose.
Wien. med. Wschr. 48 (1912), 46 und 163.
322. PAULSEN, F.:
Acta endocr. (Kbh.) 5 (1950), 292.
323. PEARSON, O.H. und ELIEL, L.P.:
Use of pituitary adrenocorticotrophic hormone
(ACTH) and cortisone in lymphomas and leukemias.
J. Amer. med. Ass. 144 (1950), 1349.
324. PEARSON, O.H., L.P. ELIEL und T.R. TALBOT.:
Cancer Res. 10 (1950 a), 235.
325. PEARSON, O.H., L.P. ELIEL und T.R. TALBOT.:
Use of ACTH and cortisone in neoplastic disease.
Bull. New York Acad. Med. 26 (1950 b), 235 - 239.
326. PEARSON, O.H., L.P. ELIEL und T. R. TALBOT.:
ACTH-and cortisone-induced regression of lymphoid
tumors in man; preliminary report.
Cancer (Philad.) 2 (1949), 943 - 945.
327. PEARSON, O.H., L.P. ELIEL und T.R. TALBOT.:
Use of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH)
and cortisone in lymphomas and leukemias.
J. A. M. A. 144 (1950), 1349 - 1353.
328. PENZOLD, H.:
Leukämie und Carcinom.
Dtsch. Arch. klin. Med. 180 (1937), 430 - 438.
329. PERRY, S., Ch. G. CRADDOCK Jr., L. VENTZKE und LAWRENCE, J.S.:
The rate of appearance P-32 labeled lymphocytes in the
thoracic duct and peripheral blood.
Trans. Ass. Amer. Phycus. 71 (1958), 242.
330. PFUHL, W.:
Die Leber.
In: PFUHL, W. und PLENK, H.: Handbuch der mikroskopischen
Anatomie des Menschen. Bd. 5., 2. Teil. Verdauungsapparat.
S. 235 - 425.
J. Springer-Verl., Berlin 1932.

331. PINEY, A.:
Leukocytosis in myeloid leukemia.
J. Path. 26 (1923), 546.
332. PINEY, A.:
The neoplastic nature of the leukemic process.
Amer. J. med. Sci. 169 (1925), 691.
333. PINEY, A.:
Recent Advances in Haematology.
Churchill-Verl. London 1927.
334. PINEY, A.:
Fol. haematol. Arch. Vol. 30, 173.
335. PIRINGER-KUCHINKA, A.:
Zum Bauplan des Knochenmarkgewebes.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 35 (1952), 193 - 194.
336. PIRINGER-KUCHINKA, A. und PAPE, R.:
Zum zeitlichen Ablauf von Regenerationsvorgängen am
lympho- und hämatopoetischen Gewebe nach örtlichem
Strahlenschaden.
Wien. klin. Wschr. 70 (1958), 303 - 306.
337. PIRQUET, C.V.:
Allergie des Lebensalters.
Wien.klin. Wschr. 42 (1929), 65 - 67.
338. PIROWITZ, J.:
Der heutige Stand der Chemotherapie neoplastischer
Erkrankungen beim Menschen.
Klin. Wschr. 35 (1957), 440 - 448.
339. PISCHINGER, A.:
Bau des Lymphsystems und Genese der Lymphocyten.
Zbl. allg. Path. path. Anat. 87 (1951), 372 - 373.
340. POPPER, H. und F. SCHAFFNER.:
Die Leber.
G. Thieme-Verl., Stuttgart 1961.
341. PRINZ, F.:
Über Abbauvorgänge in der Leber bei Leukämie.
Virch. Arch. 320 (1951), 86 - 92.
342. RAPPAPORT, H., W.J. WINTER und E.B. HICKS.:
Follicular lymphoma. A reevaluation of its position
in the scheme of malignant lymphoma, based on a
survey of 253 cases.
Cancer (Philad.), 9 (1956), 792 - 821.

343. REBUCK, J.W.:
Functions of white blood cells.
Amer. J. clin. Path. 17 (1947), 614 - 630.
344. REISS, F. und W. KONHEIM.:
Basal squamous cell epthelioma associated with
leukemia.
Arch. Dermat. Syph. 55 (1947), 507 - 511.
345. RESEGOTTI, L.:
Effetto delle radiazioni ionizzanti sul ciclo di
vita dei granulociti e dei linfociti del coniglio
studiato per mezzo del Fe 59.
Minerva nucleare, Tor. 2 (5 - 6) (1958), 169 - 170.
346. REVOL, L., C. MILLET und THIVOLLET.:
A propos de l'étiologie de la leucose aiguë; étude
de 193 cas.
Sang 25 (1954), 825 - 840.
347. RIBBERT, H.:
Menschliche Zellen als Parasiten.
Dtsch. med. Wschr. 33 (1907), 329 - 332.
348. RIBBERT, H.:
Geschwulstlehre für Aerzte und Studierende.
Friedrich Cohen-Verl., Bonn 1914. (S. 386).
349. RICHTER, M.N.:
Blood and bone marrow.
In: ANDERSON, W.A.D., Pathology. 5th ed. St. Louis,
Mo. The C.V. Mosby Comp. 1966. S. 964 - 1008. (Zit. S. 987).
350. RIEKE, W.O.:
The in vivo reutilisation of lymphocytic and sarcoma DNA
by cells growing in the peritoneal cavity.
J. Cell. Biol. 13 (1962), 205 - 216.
351. RIETTI, F. (Fernando Rietti-Ferrara):
Die akuten Leukämien.
Erg. inn. Med. 54 (1938), 397 - 458.
352. RIGAS, D.A. und E.E. OSGOOD.:
In vivo Life Span of Leukocytes of Leukemic Patients
as Measured by Rate of Incorporation of P-32 in DNA
Fraktion.
Western Society for Clinical Research. (28.a. 29. Jan.
1955, Carmel, California).
Abstract: Amer. J. Med. 19 (1955), 292 - 293.

353. ROBB-SMITH, A.H.T.:
The lymph-node biopsy. Recent advances in clinical
pathology.
S.C. Dyke Churchill, London 1947.
354. ROHR, K.:
Moderne Auffassungen über Abstammung und Entwicklung
menschlicher Blutzellen.
Schweiz. med. Wschr. 70 (1940).
355. ROHR, K.:
Das menschliche Knochenmark.
G. Thieme-Verl., Stuttgart 1960.
356. ROHR, K.:
Tabulae haematologicae.
G. Thieme-Verl., Stuttgart 1961. (S. 31 - 33).
357. ROSEMAN, W. und H.D. MOON.:
J. nat. Cancer Inst. 27 (1961), 471.
358. ROSENTHAL, N.:
The lymphomas and leukemias.
Bull. N.Y. Acad. Med. 30 (1954), 583 - 600.
359. ROSENTHAL, N. und W. HARRIS.:
Leukemia, diagnosis and treatment.
J. Amer. med. Ass. 104 (1935), 702.
360. ROSENTHAL, M.C., A.F. PISCOTTA, Z.D. KOMNINOS, H. GOLDENBERG
und W. DAMESHEK.:
The autoimmune hemolytic anemia of malignant lymphocytic
disease.
Blood 10 (1955), 197.
361. RÖSSLE, R.:
Lymphatische Leukämien ohne Systemerkrankung der
Lymphknoten.
Virch. Arch. path. Anat. 275. (1929), 310 - 329.
362. RÖSSLE, R.:
Das Retrothelsarkom der Lymphdrüsen.
Beitr. path. Anat. 103 (1939), 386.
363. RÖSSLE, R.:
Entzündungen der Leber.
In: HENKE, F. und LUBARSCH, O.:
Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und
Histologie. Bd. V/1. Teil. S. 243 - 505.
J. Springer, Berlin 1930.
364. RÖSSLE, R.:
Über die serösen Entzündungen der Organe.
Virch. Arch. 311 (1944), 252 - 284.

365. ROUS, P. und OLIVIER.:
J. exp. Med. 28 (1918), 629.
366. RUBENFELD, S. und SCOTT, L.D.:
X-ray treatment of leukemias.
Radiology 36 (1941), 352.
367. SANTISTEBAN, G.A. und T.F. DOUGHERTY.:
Comparison of the influence of adrenocortical hormones
on the growth and involution of lymphatic organs.
Endocrinology 54 (1954), 130.
368. SCOTT, R.B.:
Leukemia.
Lancet 1 (1957) (a), 1053.
369. SCOTT, R.B.:
Leukemia: Chronic lymphatic leukemia.
Lancet 1 (1957) (b), 1162.
370. SEAMAN, A.J., R.D. KOLER, B. PIROFSKY und E.E. OSGOOD.:
Incidence and treatment of acquired hemolytic anemia
complicating chronic lymphatic leukemia.
Proc. 6. Congr. Internat. Soc. Hemat.
Grune & Stratton, New York 1958.
371. SEEMAN, G.:
Über die Beziehungen zwischen Lymphocyten, Monocyten
und Histocyten, Insbesondere bei Entzündung.
Beitr. path. Anat. 85 (1930), 303 - 332.
372. SHIMKIN, M.B., E.L. LUCIA, K.C. OPPERMANN und S.R. METTIER.:
Lymphocytic leukemia:
An analysis of frequency, distribution and mortality
at the Univ. of California Hospital. (1913 - 1947).
Ann. Intern. Med. 39 (1953), 1254.
373. SIERACKI, J.C. und REBUCK, J.W.:
Role of the lymphocyte in inflammation.
In: REBUCK, J.W.: The lymphocyte and lymphocytic tissue.
Paul B. Hoeber Inc. Medical Division of Harper & Brothers.
New York 1960.
374. SOUTHAM, C.M., L.F. CRAVER, H.W. DAREEON und J.H. BURCHENAL.:
A study of the natural history of acute leukemia with
special reference to the duration of the disease and the
occurrence of remissions.
Cancer (Philad.) 4 (1951), 39.

375. SUZMAN, M.M.:
Clinical application of corticotropin and cortisone
therapy; report of 247 cases.
South African M.J. 27 (1953), 195 - 212.
376. SUZMAN, M.M., B. GOLDBERG und H. HIRSCH.:
Lancet I. (1953), 760.
377. SCHIFF, L.:
Diseases of the liver.
J.B. Lippincott Comp., Philadelphia-Montreal, 1963.
Sec. Edit.
378. SCHMIDT, M.B.:
Ueber Blutzellbildung in Leber und Milz unter normalen
und pathologischen Verhältnissen.
Beitr. Path. Anat. 11 (1892), 199 - 233.
379. SCHMIDT, M.B.:
Die Verbreiterung der Carcinome u.d. Beziehung
generalis. Sarkome zu den leukämischen Neubildungen.
G. Fischer-Verl., Jena 1903.
380. SCHMIDT, M.B.:
Über osteosklerotische Anämie und Albers-Schönberg'sche
Krankheit.
Beitr. path. Anat. 77 (1927), 158 - 173.
381. SCHMIDT, M.B.:
In: Handbuch spez. Path. Anat. u. Histol. (HENKE-LUBARSCH),
Bd. IX/3.
J. Springer 1937.
382. SCHNEIDER, R.:
Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit einiger
Zytostatika und Röntgenbestrahlung. Histol. u. Cytolog.
Befunde der Milz.
Strahlentherapie 124 (1964), 75 - 85.
383. SCHOEN, R., F. HECKNER und A. MARSCH.:
Das vielseitige Erscheinungsbild der lymphatischen
Leukämie.
Dtsch. med. Wschr. 78 (1953), 515.
384. SCHREK, R.:
Cytotoxic action of hormones of adrenal cortex
according to method of unstained cell counts.
Endocrinology 45 (1949), 317 - 334.
385. SCHREK, R.:
Acta Univ. Internat. Contra Cancrum 6 (1949), 848.

386. SCHREK, R.:
Biologic assay of adrenal cortis hormones by method
of unstained cell counts.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 77 (1951), 709 - 713.
387. SCHREINER, R.F. und W.H. WEHR.:
Cancer associated with leukemia.
Amer. J. Cancer 21 (1934), 368 - 371.
388. SCHRIDDE, H.:
Ueber Regeneration des Blutes unter normalen und
krankhaften Verhältnissen.
Ref.: Naturforscher Versammlung, Köln 22.9.1908 und
Zbl. allg. Path. path. Anat. 19 (1908), 865 - 895.
389. SCHRIDDE, H.:
III. Die blutbereitenden Organe.
In: Pathologische Anatomie.
Herausg.: L. ASCHOFF, Bd. 2., S. 104, 2. Aufl.
G. Fischer, Jena 1911.
390. SCHRIDDE, H.:
Weitere Beobachtungen über die lymphocytären Zellen
des Menschen.
Folia haematol. (Lpz.) 4 (1907), 285.
391. SCHWARTZ, S.O. und S.A. BLUENTHAL.:
Exogenous hemochromatosis resulting from blood
transfusions.
Blood 3 (1948), 617 - 640.
392. SCHWARTZ, S.O. und EHRLICH, L.:
The relationship of polycythemia vera to leukemia;
a critical review.
Acta Haem. 4 (1950), 129.
393. STAEUBER, P.G.:
Die Beeinflussung der Leberfunktion und -morphologie
durch die Chemotherapie bei Hämoblastosen.
Dtsch. Arch. klin. Med. 207 (1961), 300 - 328.
394. STAHEL, R.:
Diagnostische Drüsenpunktion.
G. Thieme, Leipzig 1939.
395. STECHER, G.:
Art und Verlaufsformen der Leukämien in verschiedenen
Lebensaltern.
Z. Alternsforsch. 8 (1954/55), 336 - 343.

396. STEEN, A.S.:
Brit. J. Ophthal. 35 (1951), 741.
397. STERNBERG, C.:
Über lymphatische Leukämie.
Z. Heilk. 25 (1904), 170, 201.
398. STERNBERG, C.:
Pathologie der Primärerkrankungen des lymphatisch-häma-
topoetischen Apparats.
J.F. Bergmann, Wiesbaden 1905.
399. STERNBERG, C.:
Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der
myeloiden Metaplasie.
Beitr. pathol. Anat. 46 (1909), 586 - 601.
400. STERNBERG, C.:
Leukosarkomatose und Myeloblastenleukämie.
Beitr. pathol. Anat. 61 (1916), 75 - 100.
401. STERNBERG, C.:
Über akute Leukämie.
Wien. klin. Wschr. 1920 I., 553.
402. STERNBERG, C.:
Blutkrankheiten.
In: HENKE, F. und LUBARSCH, O.:
Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und
Histologie. Bd. I., Teil 1. Blut, Lymphknoten. S. 72 - 89.
J. Springer, Berlin 1926.
403. STEWART, S.E., B.E. EDDY, A.M. GOCHENOUR, N.G. BORGESE und
G. GRUBBS.:
Parotid gland tumors and other neoplasms in Swiss mice
inoculated with a tumor agent carried in tissue culture.
Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 2 (1957), 253.
404. STEWART, S.E., B.E. EDDY und N. BORGESE.:
Neoplasms in mice inoculated with a tumor agent carried
in tissue culture.
J. nat. Cancer Inst. 20 (1958), 1223.
405. STOCKINGER, L. und G. KELLNER.:
Der Lymphocytennucleolus. I. Mitt. Die Darstellung und
Bedeutung des Nucleolus.
Wien. Z. Inn. Med. 33 (1952), 135.
406. STODTMEISTER, R.:
Die biologische Bedeutung der Knochenmarkshyperplasie bei
aplastischer Anämie und verwandten aregeneratorischen Kno-
chenmarkszuständen.
Klin. Wschr. 19 (1940), 1029 - 1030.

407. STURGIS, C.C.:
ACTH and cortisone in treatment of hematologic disorders.
Maryland Med. J. 3 (1954), 73 - 76.
408. STURGIS, C.C.:
Hematology.
Thomas, Springfield (Ill.), 1955.
409. TAROCCHI, B.:
Arch. Vecchi. anat. pat. Firenze. 17 (1951), 151.
410. TAYLOR, S.G., J.P. AYER und R.S. MORRIS.:
Cortical steroids in treatment of cancer; observations
on effects of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH)
and cortisone in far advanced cases.
J. Amer. Med. Ass. 144 (1950), 1058 - 1064.
411. THIELE, H. und MEISSNER, I.:
Abgrenzung der idiopathischen aplastischen Anämie von
den Hämoblastosen und Beitrag zur Tumorproblematik
der myeloischen Leukämie.
Dtsch. Med. Rundsch. 3 (1949), 501 - 508.
412. TISCHENDORF, W.:
Morphologisch-klinische Beobachtungen bei Erkrankungen
des lymphatischen Gewebes. (Ergebnisse der diagnostischen
Lymphknotenpunktion).
G. Thieme, Leipzig, 1942.
413. TISCHENDORF, W.:
Lymphosarkomatose und Leukämiebegriff.
Dtsch. med. Wschr. 71 (1946), 220 - 224.
414. TISCHENDORF, W.:
Cytodiagnostik des Lymphknotenpunktes.
Erg. inn. Med. N.F. 2 (1951), 183.
415. TIVEY, H.:
The prognosis for survival in chronic granulocytic
and lymphocytic leukemia.
Amer. J. Roentgenol. 72 (1954), 68 - 93.
416. TORMEY, D.C., H.H. FUDENBERG und R.M. KAMIN.:
Effect of prednisolone on synthesis of DNA and RNA by
human lymphocytes in vitro.
Nature (Lond.) 213 (1967), 281.
417. TROWELL, O.A.:
Reutilization of lymphocytes in lymphopolesis.
J. biophys. biochem. Cytol. 3 (1957), 317.
418. TROWELL, O.A.:
Some properties of lymphocytes in vivo and in vitro.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 73 (1958 a), 105.

419. TROWELL, O.A.:
The lymphocyte.
Int. Rev. Cytol. 7 (1958 b), 235.
420. TURNER, D.L. und MILLER, F.R.:
The preparation of concentrates of specific substances
from urine and feces in leukemia.
J. biol. Chem. 147 (1943), 573.
421. UEBEL, H.:
Zur Frage der Geschwulstnatur erythrotisch-leukotischer
Erkrankungen.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 35 (1952), 189 - 193.
422. UNDRITZ, E.:
Hämatologische Tafeln.
Sandoz, Basel 1952.
423. USUBUCHI, I., Sh. OBOSHI und T. IIDA.:
Acta path. Jap. 5 (1955), 97.
424. USUBUCHI, I. und ABE, H.:
Studies on the heredity of the acquired immunity against
tumor cells; a preliminary report.
Jap. J. Canc. Res. (Tokyo) 46 (1955), 173 - 174.
425. USUBUCHI, I., T. IIDA und Sh. OBOSHI.:
Acta path. Jap. 6 (1956), 1.
426. USUBUCHI, I. und T. KOSEKI.:
Studies on the chromosomes of tumor and normal cells
of rats, advocacy of the genome theory.
Jap. J. Canc. Res. (Tokyo) 47 (1956), 1 - 14.
427. VIDEBAEK, A.:
Heredity in human leukemia and its relation to cancer:
a genetic and clinical study of 209 probands.
Nyt Nordisk Forlag, Arndt Busck, København 1947 und
H.K. Lewis & Co. Ltd., London 1947.
428. VIRCHOW, R.:
Weißes Blut. Neue Notizen aus dem Gebiete der Natur-
und Heilkunde.
36 (1845), 151.
429. VIRCHOW, R.:
Weißes Blut und Milztumoren.
1. Med. Ztg., 15 (1846), 157, 163.
430. VIRCHOW, R.:
Weißes Blut und Milztumoren.
2. Med. Ztg., 16 (1847), 9, 15.

431. VIRCHOW, R.:
III. Die Leukämie.
In: Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen
Medizin. S. 190.
Meidinger Sohn & Comp.-Verl., Frankfurt, 1856 a.
432. VIRCHOW, R.:
IV. Die farblosen Blutkörperchen.
In: Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen
Medizin. S. 212.
Meidinger Sohn & Comp.-Verl., Frankfurt, 1856 b.
433. VOGT, A.:
Über die Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen.
Dtsch. med. Wschr. 74 (1949), 42 - 45.
434. WAHLER, B.C. und J.G. WIDDICOMBE.:
The blood life span of the lymphocyte in rabbits and
rats.
J. Physiol. 132 (1956), 41.
435. WALTHER, H.E.:
Radiol. clin. biol. (Basel), 103 (1951), 405.
436. WARD, G.R.:
The infective theory of acute leukemia.
Brit. J. Child. Dis. 14 (1917), 10.
437. WAUBKE, R., G. GERSTMAIR, F. TREPEL, H. PICHLMAIER und
BEGEMANN, H.:
Wirkung von Röntgen-Ganzkörper- und Extrakorporal-Bestrahlung
auf die Lymphocyten des peripheren Blutes.
Haematologia 1, Nr. 1 (1967), 45 - 60. Budapest.
438. WEISBERGER, A.S., R.W. HEINLE, J.K. STORAASLI und R. HANNAH.:
Transfusion of leukocytes labelled with radioactive
phosphorus.
J. clin. Invest. 29 (1950), 336.
439. WENCK, U. und R. SPEIRS.:
The effect of cortisone on blood leukocytes and peritoneal
fluid cells of mice.
Acta haemat. (Basel), 17 (1957), 193 - 201.
440. WENDEROTH, H.:
Haemosiderose und Haemochromatose.
Aerztl. Forsch. 4 (1950), 549 - 557.
441. WESSLEN, T.:
Passive transfer of tuberculin hypersensitivity by viable
lymphocytes from thoracic duct.
Acta tuberc. scand. 26 (1952), 38 - 53.

442. WETHERLEY-MEIN, G. und COTTOM, D.G.:
Portal fibrosis in acute leukemia.
Brit. J. Haem. 2 (1956), 345 - 354.
443. WIEDERMANN, G., M. KRAUS und MIESCHER, P.A.:
Zur Immunopathologie der Leukocyten-Antikörper
gegen intracelluläre Antigene.
Blut 11 (1965), 1 - 7.
444. WIENBECK, J.:
Das Retikuloendothel bei Leukämie.
Fol. haematol. (Lpz.) 61 (1938), 15 - 23.
445. WILLIAMSON, R.:
Production of cytoplasmic bodies by lymphocytes.
J. Path. Bact. 62 (1950), 47 - 52.
446. WILLIS, R.A.:
Pathologie of Tumours.
Butterworth, London 1960.
447. WINTROBE, M.M.:
Clinical Hematology.
Lea & Febinger, Philadelphia, 1961 (5.Aufl.)
448. WINTROBE, M.M. und L.L. HASENBUSH.:
Chronic leukemia; early phase of chronic leukemia,
results of treatment and effects of complicating
infections; study of 86 adults.
Arch. intern. Med. 64 (1939), 701 - 718.
449. WISEMANN, B.K.:
Criteria of the age of lymphocytes in the peripheral
blood.
J. exp. Med. 54 (1931), 271.
450. WISEMANN, B.K.:
Is leukemia a disease of the reticuloendothelial system?
Blood 3 (1948), 867 - 879.
451. YOFFEY, J.M. und COURTICE, Fr.C.:
Lymphatics, lymph and lymphoid tissue.
Edward Arnold (Publ.) Ltd., London 1956.
452. YOFFEY, J.M. und SULLIVAN, E.R.:
The mobilization and turnover times of cell populations
in blood and blood forming tissue.
J. Histochem. Cytochem. 4 (1956), 516.
453. YOFFEY, J.M.:
The lymphocyte in immunology and haemopoiesis.
Edward Arnold Publ. Ltd. London 1967, 1. vol.

454. ZANATY, A.F.:
Zur Frage der medullären Lymphadenose.
Virch. Arch. path. Anat. 292 (1934), 356 - 373.
455. ZANATY, A.F.:
Weitere Untersuchungen zur "medullären Lymphadenose".
Virch. Arch. path. Anat. 294 (1935), 80 - 102.
454. ZANATY, A.F.:
Die Blutkrankheiten des Sektionsmaterials der letzten
11 Jahre des Pathologischen Instituts der Universität
Berlin (Charité-Krankenhaus) nebst Anführung einiger
bemerkenswerter Fälle.
Virch. Arch. path. Anat. 294 (1935), 315 - 328.
457. ZETHRAEUS, S.:
Acta anat. (Basel), 6 (1948), 264.
458. ZIEGLER, K.:
Experimentelle und klinische Untersuchungen über die
Histogenese der myeloiden Leukämie.
G. Fischer, Jena 1906.
459. ZIEGLER, K.:
Über die Beziehungen zwischen myeloider Umwandlung und
myeloider Leukämie und die Bedeutung der großen
mononukleären, ungranulierten Zelle.
Fol. haemat. 6 (1908).
460. ZSCHÖCH, H.:
Häufigkeit und Korrelation der Leberzirrhose im
Sektionsgut.
Tagungsbericht der Sektion Innere Medizin.
VEB Georg Thieme, Leipzig 1964.

Abkürzungen nach "World Medical Periodicals".

Addendum:

Herrn Prof. Dr. AXEL GEORGII danke ich für die Überlassung des Themas, für die wertvollen Anregungen und Leitung der Arbeit sowie für die Arbeitsmöglichkeiten, die er mir im Rahmen meiner Dissertation am Pathologischen Institut der Universität München eingeräumt hat.

Für die Unterstützung bei der Befundung der histologischen Präparate und für die Beratung bei aufgetretenen Fragen danke ich Herrn Dr. Klaus DEMMLER.

L E B E N S L A U F

- 12.9.1925 in Olmütz (Mähren) geboren.
- 1931-1936 Besuch der Volksschule in Prerau (Mähren).
- 1936-1944 Besuch des Realgymnasiums in Prerau und Olmütz.
- 13.5.1944 Reifeprüfung am Realgymnasium in Olmütz.
- 1944-1945 Wegen Schließung der Universitäten im damaligen Protektorat kein weiteres Hochschulstudium möglich. Anstellung als Hilfsarbeiter, später Telegraphist und Fahrdienstleiter bei der Eisenbahn.
- 1945-1948 Medizinstudium an der Universität Brunn (Mähren).
- 6.5.1958 I. ärztliches Rigorosum (Vorphysikum und Physikum) am mit Note 1. bestanden.
- 1948-1949 Fortsetzung des Medizinstudiums an der Universität Olmütz. Gleichzeitig Assistent am Pathologischen Institut (Prof. Dr. Fr. Pavlica) derselben Universität.
- Mai 1949 Politische Inhaftierung wegen "gegenstaatlicher Tätigkeit" (in der sog. Stalinistischen Ära) und wegen angeblichen Hochverrats zu 15 Jahren schweren Kerkers verurteilt.
- 1951-1956 Als Häftling im Sanitätsdienst im Gefängnis Krankenhaus.
- 1957 Amnestiert und auf Bewährung freigelassen. Weitere Betätigung: Bauhilfsarbeiter, Laborant, im Fernstudium (Lehranstalt für med.-techn. Assist.) die Qualifikation als MTA erworben. Nachher angestellt im Regionalen Institut für Hygiene und Mikrobiologie in Pilsen und in folgenden Fächern tätig: Hydrologie, Nahrungsmittelmikrobiologie, klinische Mikrobiologie, Parasitologie. Erste Forschungsarbeit und Veröffentlichung (Ultramembranfilter in der Hydrologie).
- 1958 Als MTA in der virolog. Abteilung des Staatl. wissenschaftl. Tierärztl. Institutes Troppau (Schlesien). Bei politischen Durchsiebungen entlassen.

- 1958-1960 Als MTA im Labor für die Züchtung von Tuberkulosebakterien im Landeskrankenhaus Troppau.
- 1959 Staatl. Spezialisierungsprüfung in der Mikrobiologie.
- 1961-1965 Leiter des Zentrallabors (Hämatologie, klinische Chemie, klin. Funktionsprüfungen) in Troppau. Aus dieser Zeit stammen 11 Veröffentlichungen teils im Druck teils als Kongressreferate.
- 1957-1962 Aus politischen Gründen vergeblich die Fortsetzung des Medizinstudiums beantragt. Erst im
- WS 1962 lediglich die Wiederholung des ganzen Medizinstudiums (in Form von Fernstudium) an der Universität Olmütz genehmigt. Zum zweitenmal das Vor- und Physikum, sowie Teilprüf. in der Mikrobiologie und pathol. Anat. im SS 1965 mit Note 1. bestanden.
- 1966 Nach erneuten polit. Schwierigkeiten Flucht in den Westen.
- März-Mai 1966 als Hospitant an der Universitätskinderklinik Wien (Prof. Dr. H. Asperger).
- Ab WS 1966/67 Fortsetzung des Medizinstudiums an der Universität München und ärztliche Staatsprüfung am 14.2.1969 mit der Note 1. bestanden.

